ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

На правах рукописи

Венедиктова Мария Михайловна

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

14.01.08 - Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор А.С. Потапов

Научный консультант:

Доктор медицинских наук А.А. Шавров

Москва - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений…… 3

Введение …….. 5

Глава 1. Диагностика и определение активности болезни Крона у детей (Обзор литературы)……...11

Глава 2. Объем и методы исследований.

2.1. Характеристика больных с болезнью Крона……...34
2.2. Методы исследования больных с болезнью Крона……37

Глава 3. Клинико-лабораторная и эндоскопическая диагностика болезни Крона у детей

3.1. Клинико-лабораторная диагностика болезни Крона у детей…….53
3.2. Эндоскопическая диагностика болезни Крона у детей…… .61

Глава 4. Взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей

4.1. Связь между эндоскопическим и клинико-лабораторным индексами активности болезни Крона у детей……71
4.2. Связь лабораторных показателей с клиническим и эндоскопическими индексами активности болезни Крона у детей…..74
4.3. Связь активности болезни Крона с возрастом и длительностью заболевания у детей……..81
4.4. Связь активности болезни Крона и минеральной плотности костной ткани у детей с болезнью Крона……....83
4.5. Клинические примеры диссоциации клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности БК у детей……84

Глава 5. Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике болезни Крона у детей…….96

Глава 6. Обсуждение результатов исследования……..……104

Выводы……...115

Практические рекомендации ……..117

Список литературы…….. 118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АСК - 5-аминосалициловая кислота

БК - болезнь Крона

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВКЭ - видеокапсульная эндоскопия

ГКС - глюкокортикостероиды

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗКЛМ - зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия

ИЛ-6 - интерлейкин -6

КТ - компьютерная томография

МПКТ - минеральная плотность костной ткани

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ФК - фекальный кальпротектин

ФНО-α - фактор некроза опухоли –α

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

CDAI (Crohn's Disease Activity Index) - Индекс активности болезни Крона по Best

CDEIS (Endoscopic index of severity for Crohn's disease) - Эндоскопический индекс активности при болезни Крона

CECDAI (Niv score of Capcule Endoscopy Patients with Crohn's) - Эндоскопический индекс активности болезни Крона, основанный на видеокапсульном исследовании

ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) - Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита

К - коэффициент регрессии

NPV - отрицательная прогностическая ценность

PPV - положительная прогностическая ценность

PCDAI (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index) - Педиатрический индекс активности болезни Крона

PDAI (Perianal Disease Activity Index) - Индекс активности свищевой формы болезни Крона

R - коэффициент корреляции Спирмена

SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) - Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся трансмуральным сегментарным поражением, прогрессирующим течением с развитием тяжелых, часто угрожающих жизни осложнений (кровотечений, перфораций, абсцессов, свищей и стриктур), значительным ухудшением качества жизни больных, а также необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии (Schreiber S., et all, 2014). Распространенность БК в России соответствует показателям Центральной Европы и составляет 3,5 на 100 тыс. населения. Примерно в 20% случаев БК манифестируют в возрасте до 18 лет (Cosnes J, et all, 2011). В последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту со значительным «омоложением» заболевания (Ng S.C. et all, 2013, Gasparetto M., et all, 2013, Gower-Rousseau C., et all, 2013, Eric I. et all, 2011), что диктует необходимость раннего установления диагноза и назначения адекватной терапии.

Рецидивирующий характер течения БК требует постоянного и тщательного контроля над активностью заболевания, оценка которой может быть выполнена на различных уровнях, таких как клинический, лабораторный (путем измерения гематологических показателей и/или уровня фекального кальпротектина), эндоскопический и гистологический. Диссоциация между клинико-лабораторными и эндоскопическими показателями воспаления диктует необходимость комплексного подхода к определению активности заболевания. Диагностический мониторинг включает в себя совокупность клинико-лабораторных и эндоскопических методов (Annese V. et all, 2013, Van Assche G., et all, 2010, Magro F., et all, 2013). На сегодняшний день эндоскопические методы исследования позволяют осмотреть практически весь пищеварительный тракт и представлены эзофагогастродуоденоскопией, видеокапсульной эндоскопией, илеоколоноскопией со взятием лестничной биопсии слизистой оболочки.

Помимо визуального макроскопического осмотра состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта немаловажное значение имеет оценка ее микроскопических изменений с помощью традиционного патоморфологического исследования биоптатов (Magro F., et all, 2013). Последние технические достижения позволили создать эндомикроскопическую систему, которая позволяет во время традиционного эндоскопического исследования выполнять неограниченное количество оптических биопсий и судить о гистологической структуре слизистой оболочки в режиме реального времени. Методика получила название зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (ЗКЛМ) (Kiesslich R., et all, 2008, Kantsevoy S.V. et all, 2009, Venkatesh K. et all, 2009, Dunbar K. et all, 2008, Nguyen N.Q. et all, 2008, Neumann H. et all, 2012). Следует отметить, что, несмотря на высокую информативность этих методов, все они являются инвазивными, требуют анестезиологического пособия и обладают относительно высокой стоимостью, в связи, с чем сохраняет актуальность использования неинвазивных и недорогих маркеров специфических воспалительных изменений в стенке кишки. Одним из таких маркеров, получившим широкое распространение во всем мире, является фекальный кальпротектин (D'Haens G., et all, 2012, Diamanti A. et all, 2010, Roseth A.G. et all, 2004, Konikoff M.R. et all, 2006). Клинико-лабораторная и эндоскопическая оценка активности БК у детей осуществляется с помощью бальных систем - Педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) (Loonen H.J. et all, 2003) и Простого эндоскопического индекса болезни Крона (SES-CD) (Daperno M. et all, 2004).

Отсутствие работ по определению взаимосвязи между клиническими, лабораторными и эндоскопическими критериями активности болезни Крона у детей и поиск наиболее точного маркера воспалительного процесса для оптимизации мониторинга течения заболевания, обуславливает научную и практическую целесообразность этой диссертации.

Цель исследования: Установить взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности болезни Крона у детей для оптимизации диагностики.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные и эндоскопические особенности болезни Крона у детей.
2. Определить влияние возраста и длительности заболевания на течение болезни Крона у детей.
3. Провести сравнительный анализ индексов клинико-лабораторной и эндоскопической активности болезни Крона у детей.
4. Выявить наиболее значимые лабораторные маркеры воспаления на основании их связи с клиническим и эндоскопическими индексами активности болезни Крона у детей.
5. Определить значение зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии для оценки активности воспаления слизистой оболочки, у детей с болезнью Крона.

Научная новизна.

Впервые в педиатрической практике проведена комплексная оценка активности болезни Крона на основании клинического и эндоскопического индексов активности, гематологических показателей и фекального кальпротектина.

Впервые в педиатрии проводилась оценка с использованием двух эндоскопических индексов активности: Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) и Эндоскопического индекса активности болезни Крона на основании видеокапсульного исследования (CECDAI).

Статистически доказано несоответствие клинико-лабораторных и эндоскопических показателей воспалительной активности болезни Крона у детей.

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия слизистой оболочки толстой кишки позволяет установить наличие воспалительных изменений с чувствительностью 95% и специфичностью 63% по сравнению с традиционным гистологическим исследованием.

На основании проведенного многофакторного статистического анализа получена модель, обладающая наибольшей прогностической точностью определения эндоскопического обострения БК. Полученная модель включает данные Клинического индекса активности БК (PCDAI) и уровень фекального кальпротектина.

Практическая значимость.

Установлено, что БК может манифестировать в любом возрасте, включая грудной период. Наиболее часто дебют заболевания приходится на ранний школьный возраст (7-12 лет) и сопровождается такими клиническими проявлениями, как боли в животе, диарея, астения и снижение массы тела, что требует комплексного подхода к диагностике БК и проведению клинико-лабораторного, эндоскопического и гистологического исследования толстой кишки.

Данные по анализу чувствительности и специфичности фекального кальпротектина и полученной модели (PCDAI и фекальный кальпротектин) могут быть использованы с высокой диагностической точностью для выявления эндоскопической активности болезни Крона и служить показателем для решения вопроса о проведении эндоскопического исследования. При этом оптимальными соотношениями чувствительности и специфичности обладает модель (совокупность данных PCDAI и уровня фекального кальпротектина) (78,0%; 78,1%) и уровень фекального кальпротектина 390 мкг/г (85,0%; 65,6%).

Полученные результаты, свидетельствующие о диссоциации клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности, диктуют необходимость поиска новых маркеров воспаления при болезни Крона.

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет осмотреть слизистую оболочку толстой кишки на клеточном уровне, проводить неограниченное количество гистологических оценок, получить результат во время эндоскопического исследования, а также снизить риск осложнений (кровотечения, перфорации), возможных при взятии традиционной биопсии.

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет выявить воспаление толстой кишки с чувствительностью 95% и специфичностью 63%.

Апробация и внедрение результаты работы в практику:

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 6th Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) (Dublin, Ireland February 24-26, 2011), 3th ICCU Nice (International Conference of Cellvizio Users Proceedings) (Nice, France, April 9-10, 2011), 19th UEWG (Stockholm, Sweden October 22 - 26 2011), XXXVII сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезде Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения» (Москва 1-2 марта 2011), 4th ICCU Rome (International Conference of Cellvizio Users Proceedings) (Rome, Italy, March 28-30, 2012), DDW 2012 (Digestive Disease Week) (San Diego, USA MAY 20 2012), XIX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ ("Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей") (Москва – 13-15 марта 2012), 14-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2012» (Санкт-Петербург 14-16 мая 2012), VI Latvian Gastroenterology Congress with International participation (Riga, Latvia December 7, 2013)

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК.

Результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой и эндоскопического отделения ФГБУ Научного центра здоровья детей РАМН.

Глава 1. Диагностика и определение активности болезни Крона у детей (Обзор литературы).

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся трансмуральным сегментарным поражением, прогрессирующим течением с развитием тяжелых, часто угрожающих жизни осложнений (кровотечений, перфораций, абсцессов, свищей и стриктур). В 1932 г. B. Crohn при сотрудничестве с L. Ginsburg и G. Oppengeimer впервые подробно описал клиническую картину гранулематозного терминального илеита и представил классификацию этого заболевания [34].

Дальнейшие исследования показали, что болезнь Крона может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта. Воспалительный процесс распространяется не только на слизистую оболочку, он может поражать все слои кишечной стенки с преобладанием изменений в подслизистом слое [17].

Этиопатогенез.

Этиология БК до сих пор остается неизвестной [107]. Согласно современным представлением, БК является мультифакторным заболеванием, возникающим в наследственно детерминированном организме при взаимодействии факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника под воздействием неизвестного триггерного фактора [118]. Существует множество предрасполагающих факторов, способствующих развитию БК. Они могут быть экзогенными, такими как курение, характер питания, прием лекарственных препаратов, географическая зона, социальный статус, стресс и т.д. К эндогенным факторам относят гены, микрофлору кишечника, проницаемость кишечной стенки и состояние иммунной системы. Генетическая предрасположенность пациентов с БК имеет важное значение, как показывают результаты генетических исследований у монозиготных близнецов [86]. Комбинированная частота конкордантности при БК по

результатам исследований составила 36% для монозиготных близнецов и 4% для дизиготных близнецов [127].

На сегодняшний день выявлено 9 различных локусов, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника. Из них наиболее изученным является NOD2/CARD15. Генетическая детерминированность БК многократно подтверждена их связью с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA- системой) [22, 50]. Среди факторов запускающих воспалительный процесс при БК одну из главных ролей отдают инфекционным агентам: бактериям таким как *Bacillus coli*, *Bacillus proteus*, *Bacillus pyocyaneus*, *Bacillus lactis aerogenes*, diplostreptococci, dysentery bacillus, *Spherophorus necrophorus*, *Bacillus morgagni*, *Escherichia coli*, spirochetes, Mycobacteria (*Mycobacteria tuberculosis, Mycobacteria paratuberculosis* и *Mycobacteria kansasii*), *Pseudomonas maltophilia*, *Bacillus vulgatus*, *Aerobacter aerogenes*, *Aerobacter coprococcus*, *Aerobacter bifidobacteria*, *Campylobacter fetus ssp. jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, и *Chlamydia trach*omatis, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Edwardsiella tarda*, *Blastocystis hominis*, *Bacteroides necrophorum, Bacteroides fragilis, Pseudomonas maltophilia, Helicobacter hepaticus* и pylori species; грибам таким как *Histoplasma* и *Monilia*; вирусам таким как герпесвирусы (Цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирус, простой герпесвирус), вирусу Бехчета, Аденовирусам А, В, вирусам Коксаки А и В, Reovirus, вирусу полиомиелита, парамиксовирусу; простейшим и паразитам таким как *Escherichia histolytica.* [70, 73**].** Неоднократно обращалось внимание на связь между стрессовыми факторами и развитием БК, однако четких ассоциативных связей между стрессовыми факторами и развитием заболевания до сих пор не получено. Однако, имеются данные о том, что у 5-10% взрослых пациентов прослеживается связь между манифестацией болезни и психоэмоциональным стрессом. Имеются также данные о развитии рецидивов болезни под влиянием стрессовых ситуаций [58]. Учитывая, что БК является заболеванием ЖКТ, выдвигались различные предположения о

возможных диетических особенностях как причине развития заболевания. Особое место среди продуктов питания отдают легко усвояемой пище. Предполагается так же аллергический механизм в возникновении БК и в данном случае триггерными факторами могут служить как пищевые продукты (белки коровьего молока, глютен и др.) так и бактерии микрофлоры и вирусы [31]. Курение в настоящее время рассматривается как фактор усугубляющий течение БК [32]. В патогенезе БК выделяется ранняя фаза, которую запускают гены, микробы, внешние факторы и иммунный ответ, и совокупность этих факторов стимулируют начала воспалительного процесса в кишечнике [36]. Ведущая роль в патогенезе хронического интерстициального воспаления принадлежит Т-клеткам и макрофагам, которые приводят к нарушению соотношения про-и противовоспалительных медиаторов воспаления и клеток, регулирующих иммунный ответ [106]. Активация Т-клеток CD4+ происходит после представления антигена макрофагами или другими антиген-презентирующими клетками. Активированные клетки секретируют IL-2, которые приводит к дальнейшей дифференцировке Т-клеток на Th1 и Th2, активации цитотоксических Т-клеток и макрофагов. Активированные макрофаги продуцируют IL-12, стимулируют переход индифферентных Th0 в Th1. Цитокином, вырабатываемым Th1, является INF-γ, который в свою очередь также усиливает активацию макрофагов. Активированные макрофаги продуцируют один из важнейших медиаторов воспаления: TNF-α, который играет ключевую роль в развитии воспаления при БК. TNF-α вызывает адгезию лейкоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, стимулирует выработку белков острой фазы, усиливает действие ICAM-1 фактора [116]. Дальнейшее развитие воспаление носит неспецифический характер: в очаге воспаления резко возрастает концентрация метаболитов арахидоновой кислоты (простогландинов, лейкотриенов), свободных радикалов, оксида азота, что приводит к дальнейшему распространению и поддержанию воспаления, которое становится хроническим [49, 59, 115].

Эпидемиология.

Распространенность БК в различных регионах мира имеет широкие колебания – от 10 до 150 на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост БК – 5-20 случаев на 100 тыс. населения. Регионы, характеризующиеся высокой частотой БК, включают Скандинавские страны, Северную Европу, Великобританию, Канаду, Северную Америку, Австралию. По данным эпидемиологических исследований наибольший уровень заболеваемости наблюдается в Скандинавских странах - 9,2 случаев на 100 тыс. населения, в Европе - 5,6 случаев на 100 тыс. населения и Канаде - 2,1-3,7 случаев на 100 тыс. населения [80]. Согласно недавним публикациям, заболеваемость БК у детей и подростков составляет примерно 3(1-8) случаев на 100 тыс. До 20% всех пациентов заболевание возникает в возрасте до 18 лет, и даже у детей младшего возраста (до 2 лет) [30]. В Северной Америке заболеваемость для детей в возрасте 10-19 лет, оценивается примерно в 3,5 случаев на 100 тыс. населения (заболеваемость БК в штате Висконсин - 4,56 случаев на 100 тыс. населения) [74]. В Азии, Японии, Южной Америке, Африке отмечается относительно низкая заболеваемость [45, 94, 104]. Однако, с 90-х годов прослеживается постепенное сглаживание градиента и смещение его в направлении с запада на восток. Значительный рост распространенности тяжелых форм БК отмечен главным образом среди городского населения индустриально развитых стран. Соотношение заболеваемости «город/село» равно 5:1. Эпидемиологические исследования БК в России свидетельствуют о частоте, соответствующей средним показателям Центральной Европы – распространенность БК 3,5 на 100 тыс. населения (из них 20-25% составляют дети), заболеваемость БК – 0,3 на 100 тыс. населения. Дебют БК достигает своего первого пика во втором и третьем десятилетии жизни. Второй, меньший пик наступает в возрасте 60-80 лет. По литературным данным, среди детей с БК преобладают пациенты подросткового возраста, средний возраст которых около 12 лет (около 60%). Значительно реже заболевание встречается в дошкольном и раннем дошкольном возрасте [52, 54, 95].

Классификация.

Классификация БК является важным шагом для понимания течения, прогноза и подбора терапии. По течению болезни выделяют стриктурирующую, свищевую и воспалительную формы. По литературным данным у детей наиболее часто встречается воспалительная форма (90%) [53]. При отсутствии лечения обструктивные процессы являются естественным течением БК. В начальных стадиях процесс носит обратимый характер и является следствием отека кишечной стенки и развитием болевого синдрома [56]. При проведении адекватной терапии симптомы обструкции быстро купируются, но при отсутствии лечения воспаление сопровождается процессами фиброзирования и развивается необратимое органическое сужение просвета кишки, приводящее к кишечной непроходимости [61, 105]. Свищевая форма характеризуется формированием свищей и абсцессов, лечение которых часто требует хирургического вмешательства [33, 112, 131].

Наиболее полное представление о локализации и течении БК дает Парижская классификация, рекомендованная Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита - European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). История создания этой классификации относится к 1998г., когда на всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Вене (1998) была утверждена новая классификация заболевания, рассматривающая три аспекта болезни: возраст больного до 40 лет (A1) или старше 40 (A2), локализацию воспаления: терминальный илеит (L1), толстая кишка (L2), толстый и тонкий кишечник (L3) и выше расположенные участки желудочно-кишечного тракта (L4), а также клинические проявления заболевания: нестенозирующее и непенетрирующее течение (B1), стенозирующее (B2) и пенетрирующее течение (B3). Таким образом, диагноз болезни Крона можно представить в виде A, L, B с указанием фазы и активности заболевания. Использование данной классификации позволяло не только назначить адекватную терапию БК, но и определить прогноз течения заболевания. Однако, последующие исследования указывали на то, что не все положения Венской классификации

оправданы, а некоторые требуют более детального уточнения. В частности, поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных БК крайне редко протекают изолировано, а данная классификация не предусматривала комбинированной локализации воспалительного процесса. Кроме того, у больных в более молодом возрасте болезнь Крона протекает более агрессивно, что требует дополнительного описания в классификации. Помимо этого, в Венской классификации практически не нашли отражения наиболее сложные проявления БК — перианальные, которые обычно трудно поддаются лечению, доставляют максимальные неудобства пациентам и значительно снижают качество жизни больных БК. Поэтому на всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале (2005) были внесены изменения и принята новая классификация БК. Согласно Монреальской классификации, пациенты с БК по возрасту подразделяются на три группы: до 16 лет (A1), от 17 до 40 (A2) и старше 40 лет (A3). По локализации воспалительного процесса у больных БК выделяют: терминальный илеит (L1), изолированное поражение толстой кишки (L2), комбинированное воспалительное поражение толстого и тонкого кишечника (L3) и изменения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (L4). В дополнение к Венской классификации в новой версии выделяются сочетанные локализации воспаления в верхних отделах желудочно-кишечного тракта с терминальным илеитом — L1 + L4, с колитом — L2 + L4 и с комбинированным поражением тонкой и толстой кишки — L3 + L4. В Монреальской классификации сохраняются указания на особенности течения и клинические проявления БК - нестенозирующее и непенетрирующее течение (B1), стенозирующее (B2) и пенетрирующее (B3). Помимо этого, в этот фрагмент классификации вводят оценку наличия перианальных изменений (p), что дает возможность отразить их наличие в диагнозе каждой клинической формы БК: B1p, B2p, B3p. Кроме того, учитывая возможность смешанного клинического течения заболевания, диагноз выставляется с учетом более тяжелых клинических проявлений от B1 до B3p [119]. В 2011г. в Париже была повторно проведена модификация

Монреальской классификации БК с учетом детского возраста. Согласно новой Парижской классификации, деление пациентов по возрасту проводится следующим образом: группа A1a включает пациентов от 0 до 10 лет, группа A1b – от 11 до 17 лет, A2 – от 17 до 40 лет и A3 – старше 40 лет, а пациенты с поражением верхних отделов ЖКТ были разделены на подгруппы: L4a (наличие воспаления проксимальнее связки Трейца) и L4b (дистальнее связки Трейца) [78]. Классификация заболевания по активности воспалительного процесса и стадии БК проводится с использованием клинических и эндоскопических индексов активности БК. Для оценки клинической активности БК у взрослых пациентов было разработано несколько индексов активности: Индекс активности болезни Крона по Best (CDAI) [28], Простой индекс или индекс Harvey Bradshaw [60], CapeTown index [23], Индекс Ван Гесса [129]. Эти индексы включают в основном жалобы и данные физикального обследования пациентов (количество дефекаций, боли в животе, самочувствие и снижение массы тела). Для оценки активности свищевой формы заболевания в 1990г. был предложен Perianal Disease Activity Index (PDAI) [103, 113].

В 1991г. был разработан Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI), учитывающий клинико-лабораторные особенности БК детского возраста. PCDAI включает в себя субклинические жалобы: боли в животе, частоту стула, наличие крови в стуле, данные физикального обследования (рост и вес), ректальные поражения. Кроме перечисленных клинических симптомов и данных физикального обследования PCDAI включает в себя такие лабораторные показатели как гематокрит, скорость оседания эритроцитов, уровень сывороточного альбумина. PCDAI считается одним из наиболее обоснованных и часто используемых индексов для оценки активности воспаления в клинических исследованиях у детей с болезнью Крона. В совместном исследовании, проводимом в 1999г. в Канаде и Нидерландах, было выявлено, что PCDAI лучше отражает степени

активности и лучше коррелирует с лабораторными показателями, чем CDAI. Минимальная сумма 0, максимальная – 100 баллов. Чем больше сумма баллов, тем выше степень активности воспаления [81]. Для определения эндоскопической активности БК в 1989г. был разработан эндоскопический индекс активности при болезни Крона (CDEIS) [84]. Данный индекс был разработан на основе большого мультицентрового исследования и в настоящее время является наиболее часто используемым эндоскопическим индексом для определения активности БК. Учитывая сложность и трудоемкость подсчета CDEIS в повседневной практике, в 2004г. был предложен Простой эндоскопический индекс активности БК Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), основанный на оценке выраженности 4 эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 сегментах (терминальный отдел подвздошной кишки, правая половина толстой кишки, поперечно-ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка) [37]. Для оценки активности в подвздошной кишке, после резекции толстой кишки и наложения илеоколоноанастомоза был разработан Rutgeerts' score (1990). [111]. Этот индекс считается оптимальным для эндоскопической оценки послеоперационных рецидивов [123]. С учетом детских эндоскопических особенностей индексов активности не разработано. Критерии диагностики и оценки активности БК с помощью ВКЭ не были хорошо известны. Раннее валидизированный Индекс Льюис (Lewis score) сегодня практически не используется [55]. Согласно этому индексу оценка критериев воспаления тонкой кишки проводится по трем пунктам: количество/качество пораженных сегментов, протяженность пораженных сегментов и степень поражения. Критериями оценки считаются такие изменения слизистой оболочки, как отек, язвы и стриктуры. Окончательный счет представляет собой суммарное количество баллов: <135 баллов означает норму или незначительные воспалительные изменения тонкой кишки, 135-790 – низкую воспалительную активность, >790 - умеренную-высокую активность БК тонкой кишки. В 2012г. в результате многоцентрового исследования был

разработан Видеокапсульный индекс активности болезни Крона - Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score). Данный индекс включает в себя 3 параметра: (A) характер воспаления - отек, гиперемия, оголение ворсинчатого слоя, кровоточивость, экссудация, афты, эрозии, (B) протяженность воспаления и (C) наличие стенозов. Итоговая оценка рассчитывается путем сложения баллов двух сегментов (проксимальных и дистальных сегментов тонкой кишки): CECDAI = ([A1 × B1] + C1) + ([A2 × B2] + C2). Четких критериев по оценке результатов этого индекса не разработано: оценка 0 баллов свидетельствует об отсутствии воспаления в тонкой кишке, а оценка в 26 баллов свидетельствует о высокой степени эндоскопической активности БК тонкой кишки. [51, 97].

Клиническая картина.

БК имеет многообразную клиническую картину с различными кишечными и внекишечными проявлениями, которые зависят от локализации воспалительного процесса [53].

Локализация БК у пациентов вне зависимости от возраста может быть в любом отделе желудочно-кишечного тракта: от ротовой полости до перианальной области. Типичной локализацией поражения при болезни Крона долгое время считался терминальный илеит, однако в последние годы изолированное поражение тонкого кишечника встречается реже, чем раньше, и выявляется у 25– 41 % пациентов с БК. Наиболее частым является сочетанное поражение тонкой кишки (терминальный илеит) и толстого кишечника, которое определяется у 43–52 % больных. Изолированное поражение толстой кишки у взрослых пациентов диагностируют в 19–26 % случаев, при этом прямая кишка вовлекается в воспалительный процесс лишь у 9–14 % пациентов. Частота поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта: пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки варьирует в более широких пределах — от 1,4 до 19,5 % [114]. Локализация воспалительного процесса при БК у пациентов детского возраста отличается

от таковой у взрослых. По литературным данным, воспаления в подвздошной кишке встречается у 50-70% детей. Более чем у половины этих больных воспалительный процесс в толстой кишке затрагивает различные ее сегменты, как правило, восходящую и/или поперечно-ободочную кишку. В целом, у детей с БК, чаще, чем у взрослых, в воспалительный процесс вовлекается толстая кишка. Приблизительно 10-20% детей с БК имеют изолированные поражения толстой кишки, а у 42% детей отмечается сочетанное поражение тонкой и толстой кишки, в 29% случаев воспаление локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки, у 9% наблюдается изолированное поражение тонкой кишки. Воспаление желудка и/или двенадцатиперстной кишки у детей встречается значительно чаще и имеет место у 30-40% детей с БК [19,126].

Клинические симптомы БК у детей так же имеют ряд особенностей. У 80% детей отмечается классическое развитие заболевание, свойственное и взрослым пациентам, при котором имеет место следующий симптомокомплекс: боли в животе, диарея, гемоколит, снижение аппетита. [5, 10].

Данные о частоте тех или иных клинических симптомов при БК у детей, полученные из различных источников, достаточно противоречивы. Среди их многообразия наиболее чаще отмечают боль в животе (62-90%), снижение массы тела (78-84%), задержку роста (22-43%), астенический синдром (75%), диарею (66-73%) и гемоколит (14-57%). По данным исследования на 386 детях с БК, проведенного в Торонто, распределение клинических симптомов было следующим: боль в животе - 86%, потеря веса в 80%, диарея - 78%, кровь в стуле - 49%, перианальные поражения - 44%, высокая температура - 38% [57]. Клинические проявления, в первую очередь, зависят от локализации воспалительного процесса. Толстокишечная форма БК характеризуется кровавой и/или слизисто-гнойной диареей, схваткообразными болями в животе, тенезмами. Клиническая картина БК

верхних отделов ЖКТ отличается наличием диспепсических явлений – тошнотой, рвотой и болью в животе. БК тонкой кишки обычно сопровождается симптомокомплексом, характерным для синдрома нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции): диарея, абдоминальная боль, замедление роста, потеря веса, и анорексия. Параректальные проявления БК могут быть представлены «перианальными сосочками», трещинами, абсцессами и свищами, что обуславливает жалобы пациентов на болезненные дефекации и кровотечение. Важно отметить, что парапроктиты при БК отличаются малосимптомным течением заболевания и зачастую не сопровождаются вовлечением в патологический процесс других отделов ЖКТ, в связи с чем отсутствуют другие симптомы заболевания.

Нередко, клиническая картина БК сопровождается различными внекишечными проявлениями, симптомами интоксикации, развитием гнойных осложнений, требующих хирургических вмешательств [122]. Дебют болезни с внекишечных проявлений отмечается у 8,4% детей, анемия без каких либо других симптомов наблюдается у 2,7%, перианальное поражение у 3,7%, интенсивные боли в животе, требующие хирургического вмешательства – у 1,3% детей [128]. Распространенность внекишечных проявлений при БК по данным различных авторов не совпадает. Примерно 25-35% пациентов с БК имеют, по крайней мере, одно внекишечное проявление, которое может быть диагностировано до или после постановки диагноза. [53]. Развитие внекишечных проявлений у детей может предшествовать появлению симптомов поражения ЖКТ, опережая их на несколько месяцев или даже лет [13]. Суставной синдром является наиболее распространенным внекишечным проявления у детей и подростков (7-25%). Поражение суставов может быть представлено артралгиями, артритом, анкилозирующим спондилитом или сакроилеитом. Артрит, как правило, носит транзиторный и асимметричный характер. Чаще в воспалительный процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей. У взрослых,

артрит, как правило, возникает на высоте активности основного заболевания, но у детей артрит может возникнуть и за несколько лет до возникновения желудочно-кишечного симптомокомплекса [2, 108]. Также наиболее часто у детей с БК на ранних сроках заболевания могут диагностироваться нарушения минеральной плотности костной ткани (остеопороз, остеопения). Заболевания гепатобилиарной системы является одним из наиболее распространенных внекишечных проявлений БК и ее терапии. Гепатобилиарные проявления включают в себя первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, гранулематозный гепатит, желчекаменную болезнь и тромбоз воротной вены. У детей с БК наблюдаются как внутрипеченочные, так и внепеченочные проявления заболевания печени. Внутрипеченочные проявления включают в себя хронический активный гепатит, гранулематозный гепатит, амилоидоз, жировую дистрофию печени и перихолангит. Внепеченочные проявления включают желчекаменную болезнь и первичный склерозирующий холангит. [98, 109]. Поражение поджелудочной железы проявляется в виде панкреатита. К дерматологическим проявлениям БК, относятся: узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, болезнь Вегенера орофациальной области, акродерматит, алопеция, метастатическая болезнь Крона. [75, 85]. Офтальмологические проявления, наиболее часто возникают в активной стадии заболевания, к ним относят: эписклерит, увеит, ирит, хориоретинит, конъюнктивит. Эти внекишечные проявления встречаются у 4% взрослого населения, у детей и подростков несколько реже [29, 87]. К гематологическим проявлениям БК относят железодефицитную анемию, витамин В-12-дефицитную анемию, анемию, связанную с дефицитом фолиевой кислоты, анемии хронических заболеваний, аутоиммунную гемолитическую анемию, постгеморрагическую анемию, тромбоцитоз, тромбоз [76]. Внекишечные проявления БК в сфере мочеполовой системы могут быть представлены почечнокаменной болезнью, гидронефрозом, энтеровезикальными свищами, обструктивной уропатией,

гломерулонефритом, амилоидозом почек. [2, 76]. Бронхопульмональные проявления являются наиболее редкими и могут быть представлены хроническими бронхитами, гранулематозной болезнью легких, фиброзирующим альвеолитом, легочным васкулитом [9, 40, 82]. Сердечно-сосудистые проявления включают в себя перикардит, миокардит, васкулит. [76]. Тромбоэмболическая болезнь считается результатом состояния гиперкоагуляции, что соответствует активности заболевания и проявляется тромбоцитозом, повышением фибриногена, V, VIII факторов свертывающей системы и плазматического антитромбина III. Это может привести к тромбозу глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и возникновению сосудисто-нервных болезней [133]. Задержка роста и полового развития являются распространенным проявлением БК среди подростков и детей. Исследования показали, что задержка роста и полового развития отмечается как до, так и после постановки диагноза. Нарушения роста ребенка наблюдается у 46% до появления кишечных симптомов [8, 44].

Лабораторные, эндоскопические и гистологические методы диагностики заболевания.

Диагностика и определение активности БК основывается на анамнестических и клинических данных, результатах лабораторных и инструментальных методов обследования [16].

В 2006 г. ECCO был принят консенсус по диагностике и ведению больных с болезнью Крона [123, 125], который ежегодно подвергается пересмотру и дополнениям [16, 53, 83]. В соответствии с рекомендациями ECCO первоначальные лабораторные исследования должны включать показатели общего анализа крови, СРБ и фекальный кальпротектин [53]. Из гематологических показателей наиболее важными для оценки активности БК являются: СРБ, гемоглобин, гематокрит, СОЭ, лейкоциты, тромбоциты, уровень сывороточного альбумина и железа, фибриноген [11, 25, 89, 102].

Решающими в постановке диагноза БК, а также в оценке активности воспаления, являются результаты эндоскопического (илеоколоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, видеокапсульная эндоскопия) исследования слизистой оболочки ЖКТ. Эндоскопическими маркерами воспаления при болезни Крона являются: гиперемия, язвы, афты, эрозии, свищи и стенозы. Локализация поражения может затрагивать все отделы желудочно-кишечного тракта. Илеоколоноскопия с забором биопсии слизистой оболочки осмотренных отделов пищеварительного тракта и гистологическим исследованием полученного материала являются «золотым стандартом» диагностики болезни Крона [83]. В последние годы появилась принципиально новая система визуализации слизистой оболочки ЖКТ – видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ), которая состоит из капсулы с вмонтированной в нее миниатюрной видеокамерой и дистанционного передатчика, принимающего и записывающего устройства для визуализации слизистой оболочки всего ЖКТ. Капсула, пассивно перемещающаяся по кишечнику за счет перистальтики, передает цветные изображения его внутренней оболочки [88]. ВКЭ произвела революцию в визуализации слизистой оболочки тонкой кишки. Эта форма является ценным инструментом для диагностики БК, а также может быть использована для мониторинга активности заболевания у пациентов с уже установленным диагнозом БК тонкой кишки, выявления осложнений, таких как неясные кровотечения, новообразования и послеоперационные рецидивы после небольшой резекции кишечника, а также оценки ответа на проводимую терапию [72, 101]. В прошлом, осмотр тонкой кишки в значительной степени был недоступен для непосредственного эндоскопического исследования, и только двенадцатиперстная кишка, проксимальные отделы тощей кишки и подвздошной кишки, являлись предметом непосредственной визуализации с помощью обычного эндоскопа [26]. Эта ситуация резко изменилась с изобретением и внедрением ВКЭ в 2000 году [62]. Первая беспроводная видеокапсула, производства Given Imaging (Yokneam, Израиль) была

одобрена для клинического использования в США и Европе в 2001 году [90]. Из-за опасности задержки капсулы в кишечнике больных с подтвержденной БК был предложен модифицированный способ - капсула, растворяющаяся в течение примерно 30 часов после приема, что обеспечивает ее прохождение. E. Dubcenko и соавт. проанализировали данные по ВКЭ у пациентов с БК при подтвержденном поражении тонкой кишки или подозрении на него и сопоставили их с результатами радиологических, эндоскопических и гистологических исследований. Окончательный диагноз поражения тонкой кишки, вследствие активной БК, был поставлен у 74% пациентов. Чувствительность и специфичность методики ВКЭ составила 89,6 и 100% соответственно, а прогностическая ценность положительного и отрицательного полученного результата с ее помощью — 100 и 76,9% [41].

До 2001 г. в России ВКЭ проводилась лишь взрослым пациентам и не использовалась у детей. В отделении эндоскопии ФГБУ НЦЗД впервые в отечественной эндоскопии проведено обследование ЖКТ у детей при помощи системы ВКЭ [3, 4].

Важнейшим как при постановке диагноза «болезнь Крона», так и с целью оценки активности воспалительного процесса, является гистологическое исследование слизистой оболочки ЖКТ. Характерными макрогистологическими критериями болезни Крона являются трансмуральная лимфоцитарная инфильтрация с очаговой лимфоидной гиперплазией и фиброзированием всех слоев кишечной стенки. Микроскопически выявляются скопления лимфоцитов, по типу лимфоидных фолликулов, в сочетании с диффузной инфильтрацией нейтрофилами, плазмоцитами, макрофагами. Слизистая оболочка при БК практически не изменяется. При поражении толстого кишечника количество бокаловидных клеток не изменяется и существенно не страдает процесс слизеобразования. В то же время обнаруживаются глубокие, иногда трансмуральные язвы щелевидного характера, а наибольшие изменения локализуются в подслизистом слое кишечной стенки. Достаточно редко (14-19 %)

выявляются эпителиоидные гранулемы в подслизистом слое кишки, содержащие гигантские клетки Пирогова — Лангханса. Их наличие является достоверным гистологическим критерием болезни Крона [1, 64, 83].

К последним техническим достижениям в эндоскопии, позволяющим проводить гистологическое исследование «in vivo», относится зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (ЗКЛМ). Методика основана на освещении слизистой оболочки синим лазерным светом после местного или системного применения флюоресцентных агентов. Наиболее часто используемый агент флуоресценции - флюоресцеин натрия, это немутагенный флюоресцентный контраст, который связывается экстенсивно с альбумином сыворотки в кровотоке и распространяется через капилляры, проникает в ткани и окрашивает цитоплазматический матрикс поверхностного эпителия и мембрану в течение 30 минут [20]. Клеточное ядро и муцин не прокрашиваются флюорецеином и поэтому кажутся темными. Структуры слизистой оболочки, которые могут быть идентифицированы после окрашивания флюоресцеином, включают энтероциты, клеточный инфильтрат, поверхностные эпителиальные клетки, кровеносные сосуды, и эритроциты. Флюоресцеин - очень безопасный агент. Кратковременное желтое изменение цвета кожи и мочи являются самыми частыми осложнениями при флюоресценции. Такие побочные эффекты как тошнота и рвота являются кратковременными и незначительными. В настоящее время доступно два одобренных и сертифицированных конфокальных устройства. Один интегрирован в дистальном кончике эндоскопа с высоким разрешением ("интегрированный", Pentax, Tokyo, Japan), а второй представляет собой автономный конфокальной зонд, который способен проходить через рабочий канал большинства стандартных эндоскопов ("исследовать на основе ", PCle; Cellvizio, Мауна-Кеа технологии, Париж, Франция) [93]. Полученные изображения обрабатываются и выводятся на монитор с помощью специальной компьютерной программы. Таким образом, данный метод позволяет во время эндоскопического

исследования получить гистологическую картину или провести «виртуальную биопсию» эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника и оценить микрососудистое русло [67, 68, 96, 130]. Исследователи отмечают, что у пациентов с активной БК визуализируются извилистые утолщенные и увеличенные крипты, микроэрозии, повышенная васкуляризация и увеличение плотности клеточного инфильтрата в собственной пластинке, а при ремиссии БК - значительное увеличение крипт и количества бокаловидных клеток [91, 92]

Неинвазивные маркеры воспаления при болезни Крона.

Эндоскопические методы высокоинформативны, однако являются инвазивными, требуют анестезиологического пособия и обладают относительно высокой стоимостью, в связи с чем сохраняет актуальность поиск качественного, неинвазивного и недорого маркера воспалительных изменений в стенке кишки. Такими неинвазивными маркерами воспаления являются фекальные маркеры воспаления: фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин, альфа – 1 антитрипсин, миелопероксидаза, лизоцим, фекальный S100A12- протеин, протеины гранул эозинофилов (Eosinophil granule-derived proteins), эластаза полиморфоядерных нейтрофилов (Polymorphonuclear neutrophil elastas).

Наибольшее практическое распространение получил фекальный кальпротектин (ФК). Это маркер воспалительных изменений в кишечнике, позволяющий провести дифференциальную диагностику болезни Крона с колитами инфекционной этиологии и функциональными нарушениями ЖКТ. Он также может использоваться для оценки активности воспалительного процесса при БК. [39, 65].

Кальпротектин был впервые описан в 1980 году Fagerhol и др. [48] и обозначен как "белок L1". В настоящее время считаются наиболее распространенными термины «кальпротектин» или «фекальный кальпротектин». Кальпротектин является членом семейства S-100 - группы кальций-связывающих белков, состоит из одной легкой и двух тяжелых

полипептидных цепей, с общей молекулярной массой 36 кДа. Он в большом количестве содержится в нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах и макрофагах и составляет до 60% белка цитоплазмы и 5% общего белка этих клеток [110]. Высвобождаясь из нейтрофилов, ответственных за первичную иммунную реакцию в очаге воспаления, ФК оказывает противовоспалительное, противомикробное и антипролиферативное действие. При иммунном ответе в слизистой ЖКТ с участием нейтрофилов кальпротектин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [71]. В результате прямое обнаружение кальпротектина в фекалиях проясняет степень активности воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте [47].

В 2002г. Fagerberg и соавт. провели исследование для определения референтных значений ФК у 117 здоровых детей в возрасте от 4 до 17 лет. В этом исследовании было установлено, что медиана концентраций ФК составляет 14 мкг на 1 г фекалий (мкг/г) [46]. В многочисленных зарубежных исследованиях медианы концентраций ФК у здоровых детей варьировали в широких пределах от 58 до 340 мкг/г. Содержание ФК у детей в возрасте до одного года приблизительно в 10 раз больше по сравнения с пациентами старшего возраста [99]. В зарубежных и отечественных исследованиях специфичность и чувствительность метода для диагностики ВЗК достигала 90-100% и 75-80% [12, 39], а для прогнозирования обострения ВЗК 70-100% и 44-100% соответственно [66, 117, 120, 132]. В большинстве исследований ФК>250 мг/г является маркером эндоскопически подтвержденного обострения БК (CDEIS<3) с чувствительностью 94% и специфичностью 62% [38].

Сравнительный анализ показателей клинической, лабораторной и эндоскопической активности БК.

Корреляция между различными методами, используемыми для оценки клинической, лабораторной и эндоскопической активности БК, изучена недостаточно. По литературным данным, гематологические показатели в

отличие от фекальных маркеров воспаления, плохо коррелируют с клинической и эндоскопической активностью БК.

В 1986г. Brignola и др. определили лабораторный индекс для прогнозирования рецидива у бессимптомных пациентов с болезнью Крона. В этом исследовании, активность заболевания контролировали расчетом CDAI и путем измерения СОЭ, лейкоцитов, гемоглобина, альбумина, α2-глобулина, сывороточного железа, СРБ, α1-гликопротеина и α2-антитрипсина. В начале исследования в группе пациентов, у которых позже регистрировалось обострение, отмечалось значительное изменение уровней α1-гликопротеина, α2-глобулина и СОЭ, по сравнению с пациентами, которые остались в стадии ремиссии. Дискриминантный анализ прогностического индекса с этими лабораторными исследованиями показал высокую точность (88%) в предсказании 18-месячной ремиссии [27]. В статье, опубликованной в 2003г. итальянскими авторами, были приведены результаты анализа наиболее часто используемых и проверенных клинических показателей БК (CDAI, PDAI), бальная оценка качества жизни больных ВЗК (IBDQ), серологические маркеры (СРБ, ФК), эндоскопические индексы (CDEIS, SES-CD) и эндоскопический индекс Rutgeerts для прогнозирования послеоперационного рецидива. Оценка СРБ дала двоякие результаты: частота рецидивов в 1 год не отличалась у пациентов с повышенным уровнем СРБ по сравнению с пациентами, у которых был нормальный уровень СРБ; пациенты со стойким повышенным уровнем СРБ имели значительно более высокий уровень рецидивов, по сравнению с другими пациентами через, 2 года. В различных исследованиях, чувствительность и специфичность в прогнозировании рецидива и обострения БК на 1 году составили 84%; 61% и 89%; 76%, в то время как для рецидива в 4 месяца – 53; 85%. Чувствительность и специфичность ФК в прогнозировании рецидива была 90%; 83%, относительный риск рецидива 10% у пациентов с уровнем кальпротектина выше 50 мг/л . Корреляционный анализ SES-CD с CDAI выявил слабую связь (r = 0,371), а с СРБ – среднюю связь (r = 0,453). Относительно хорошая

корреляция была показана между IBDQ и CDAI (r = -0,67, при p <0,001) (исследования по IBDQ были проведены только у пациентов с воспалительной формой БК, но нет никаких данных относительно пациентов со свищевой и стенозирующими формами) [123]. В исследовании, проводимом в двух специализированных центрах Канады и США (2004-2006 гг.) изучалась корреляция между индексами CDAI и SES-CD, СРБ и интерлейкином-6 (ИЛ-6), а также ФК и лактоферрином. В исследование было включено 164 пациента с БК. По результатам исследования не было отмечено значимых корреляций CDAI с SES-CD (r=0,15) и между CDAI и концентрацией СРБ и ИЛ-6 в сыворотке или концентрацией кальпротектина и лактоферрина в кале. И наоборот, концентрация СРБ и ИЛ-6 в сыворотке и концентрация кальпротектина и лактоферрина в кале были значительно выше у больных с высокой активностью заболевания по данным эндоскопического исследования (SES-CD > 7 баллов) (p < 0,001 для всех сравнений). На основании проведенного исследования был сделан вывод, что концентрация биомаркеров в сыворотке и кале коррелирует с эндоскопической, но не с клинической активностью БК. Получена высокая корреляция между SES-CD и ФК (r= 0,7). Комбинация ФК (<250 мг/г) и СРБ (<5 мг/л) прогнозируют заживление слизистой оболочки с чувствительностью 70% и специфичностью 70% [21, 66].

В исследовании Solem и др. 86% пациентов (n = 43) с клиническими симптомами БК и с повышенным уровнем СРБ имели эндоскопические признаки воспаления слизистой оболочки. Однако, у некоторых пациентов отмечались нормальные показатели СРБ, несмотря на активный воспалительный процесс. В этом случае для определения активности использовались фекальные маркеры (кальпротектин и лактоферрин), которые показали высокую чувствительность и специфичность, как показатели заживления слизистой [79, 100].

В исследовании Siponnen др. ФК и лактоферрин достоверно коррелировали с CDEIS (r=0,729 и 0,773, при p <0,001). При уровне ФК 200

мкг/г, чувствительность составила 70%, специфичность 92%, положительная прогностическая ценность (PPV) 94%, и отрицательная прогностическая ценность (NPV) 61% при прогнозировании эндоскопической активности заболевания (CDEIS >/= 3). Фекальная концентрация лактоферрина 10 мкг/г получила чувствительность, специфичность, PPV и NPV 66%, 92%, 94%, и 59% соответственно. Чувствительность CDAI>/=150 для обнаружения эндоскопически активного заболевания была только 27%, специфичность 94%, PPV=91%, а NPV=40%. Повышение СРБ>5мг/л дало чувствительность, специфичность, PPV и NPV на 48%, 91%, 91% и 48% Т.о. исследование показало, что для оценки эндоскопической активности БК более чувствительными являются фекальные маркеры [121].

Bonjemah V. и др. на основании полученных результатов исследования предлагают использовать кальпротектин и СРБ как основные маркеры эндоскопического воспаления. В данном исследовании у пациентов(n=550), имеющих симптомы обострения заболевания (CDAI>220), при СРБ<5мг/л или ФК<200мг/г чувствительность в прогнозировании эндоскопической ремиссии (CDEIS<6) составила 83%, специфичность 71%, PPV варьировалась от 66% до 81%, а NPV – от 86% до 73% с преобладанием CDEIS<6 между 40% и 60% [24].

В Финляндии так же была изучена роль клинических показателей (CDAI и Harvey-Bradshaw index - HBI) и серологических маркеров (СРБ и ФК), в оценке активности заболевания и в определении необходимости проведения эндоскопического исследования. Было проанализировано 210 эндоскопических исследований у 64 пациентов с БК. Эндоскопическая активность оценивалась с помощью SES-CD. В ходе исследования получена сильная корреляционная связь между SES-CD, СРБ и ФК. Однако ни клинические индексы, ни СРБ не были показательными в выявлении эндоскопической ремиссии. ФК показал высокую чувствительность и специфичность (84% и 74%) в определении эндоскопической ремиссии [15].

По данным Schoepfer и др. ФК так же обладал более высокой чувствительностью в отличие от СРБ (89% против 68%) [117].

В исследовании, проведенном на Мальте в 2010-2011г., оценивалась корреляция между гематологическими показателями (СРБ, СОЭ, гемоглобином), эндоскопической и гистологической активностью ВЗК. Результаты показали, что СРБ слабо коррелирует с эндоскопической активностью как при БК, так и при ЯК. Гемоглобин, не имеет большого значения, как маркер активности БК, но может быть использован в качестве дополнения к СОЭ и СРБ [18].

По данным украинских педиатров, диссоциация клинической, эндоскопической и морфологической активности ВЗК у детей, несмотря на применение современных методов определения активности ЯК и БК, была значительно выражена. Клиническая активность не соответствует морфологической в 73%, эндоскопической – в 42% случаев. При корреляционном анализе отмечена умеренная прямая связь лишь между эндоскопической и морфологической активностью ВЗК ($r=0,42$, $p=0,015$). [14]. Об этом неоднократно сообщалось в многочисленных публикациях морфологов и клиницистов, а также в исследованиях, посвященных ВЗК. [1, 5, 13].

Литературные данные позволяют судить о тяжести течения, сложностях диагностики и мониторинга БК у детей. Это связано в первую очередь со стертостью клинической картины заболевания в детском возрасте. Нередкое преобладание внекишечных проявлений в дебюте заболевания приводят к поздней диагностике болезни. Разнообразие клинических проявлений, а также их диссоциация с лабораторными и эндоскопическими критериями активности БК, затрудняет определение активности воспалительного процесса у детей с БК и обусловливает необходимость тщательного контроля за активностью заболевания как на клинико-лабораторном, так и на эндоскопическом уровне. Приведенные выше исследования доказываю высокую диагностическую значимость ФК в

определении воспалительного процесса в толстой кишке и выводят этот лабораторный показатель на первый план при решении вопроса о проведении эндоскопического исследования у пациентов с болезнью Крона.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

Работа была выполнена на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (заведующий отделением – д.м.н., проф. А.С. Потапов) и эндоскопического отделения (заведующий отделением – д.м.н. А.А. Шавров) Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Научного центра здоровья детей» Российской академии медицинских наук (директор – академик РАН А.А. Баранов).

2.1 Характеристика больных с болезнью Крона.

В настоящее лонгитюдинальное проспективное исследование было включено 126 детей, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГБУ «НЦЗД» РАМН с 2004 по 2013 года с диагнозом болезнь Крона (БК). Период наблюдения за больными составил от 6 мес. до 9 лет. Интервалы между госпитализациями, включающими проведение эндоскопического исследования, зависели от проводимой терапии и течения заболевания. В случае проведения антицитокиновой терапии, (которая проводится по схеме 0-2-6 и далее каждые 8 недель), эндоскопическое исследование проводилось перед назначением терапии, через 6 недель, через 1 год от начала терапии и далее ежегодно. При назначении глюкокортикостероидной терапии и/или препаратом 5АСК и при отсутствии обострения заболевания эндоскопическое исследование проводилось с интервалом в 1-2 года. Более часто эндоскопическое исследование требовалось при ухудшении состояния ребенка.

Возраст обследованных детей был от 2 месяцев до 18 лет. Средний возраст детей составил 11,6±0,6 лет. Среди наблюдаемых нами детей преобладали мальчики - 76 (60%), девочек было 50 (40%). В возрасте от 2-х мес. до 5 лет наблюдалось 15 детей (12%), от 6 до 12 лет – 45 детей (36%), в старшем возрасте от 13 до 18 лет – 66 детей (52%) (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение детей с БК по полу и возрасту (n=126).

	До 5-х лет	6 лет – 12 лет	13лет - 18 лет	Всего (%)
М	9 (7%)	25 (20%)	42 (33%)	76 (60%)
Д	6 (5%)	20 (16%)	24 (19%)	50 (40%)
Всего (%)	15 (12%)	45 (36%)	66 (52%)	126 (100%)

Длительность заболевания на момент обследования была от 1 месяца до 12 лет. Средняя длительность заболевания составила 32,3 ±2,6 мес. У 47 детей (37%) длительность заболевания составила от 1 мес. до 1 года, у 40 детей (32%) – от 1 года до 3 лет, у 39 детей (31%) – более 3 лет (рис.1)

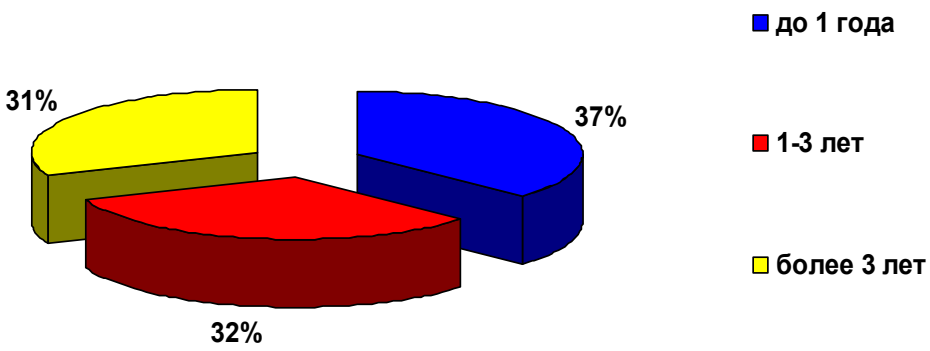


Рис. 1. Длительность заболевания у детей с БК (n=126).

По форме болезни Крона преобладали дети с воспалительной формой, их число составило 85 (67%), 23 ребенка (19%) было со свищевой формой, 18 (14%) детей - со стенозирующей. (рис. 2)

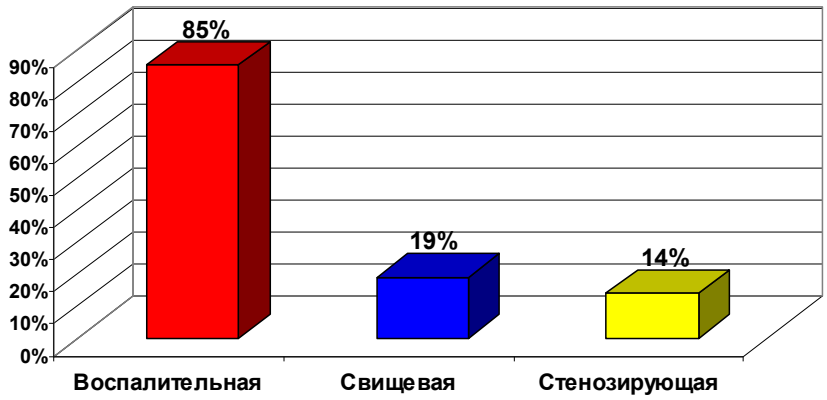


Рис. 2. Распределение пациентов по форме БК (n=126).

Оценка локализации воспалительного процесса проводилась согласно Парижской классификации болезни Крона у детей (2010г.) (табл. 2) [78].

Таблица 2.

Локализация	**Модификатор**
L1 - терминальный илеит	L4a, L4b, L4ab – верхние отделы ЖКТ (L4a – проксимальнее связки Трейца, L4b – дистальнее связки Трейца)
L2 - колит	P – перианальное поражение
L3 - илеоколит	

У большинства обследованных пациентов в диагнозе локализация воспалительного процесса была сформулирована как илеоколит (L3) – у 55 (44%) детей, у 24 (19%) - колит (L2), у 8 (7%) - терминальный илеит (L1), у 24 (19%) - поражение верхних отделов ЖКТ (L4a, L4b, L4ab) и у 13 (10%) - тотальное поражение ЖКТ (L3L4a, L3L4b, L3L4ab). Только парапроктит (P) фигурировал в диагнозе у 2 детей (1%). Параректальные изменения в сочетании с поражением других отделов ЖКТ (L3P, L2P и др.) имели место у 35 (28%) детей.

2.2 Методы обследования больных с болезнью Крона.

Диагноз «болезнь Крона» устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза и результатов клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, эндоскопических и морфологических методов обследования.

При сборе анамнеза учитывали характер жалоб, динамику параметров физического развития (веса и роста), консистенцию и характер стула, наличие лихорадки, поражения суставов, кожи, слизистых оболочек и печени.

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых методов пальпации, перкуссии и аускультации. При осмотре обращали внимание на общее состояние ребенка, телосложение и состояние питания, цвет, температуру и наличие изменений кожных покровов, форму и размер живота. Физическое развитие детей оценивали по стандартным центельным таблицам И.М. Воронцова [6].

Оценка активности БК (ремиссия/обострение) проводилась на клинико-лабораторном и эндоскопическом уровнях.

Для определения клинической активности БК использовался Педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI). Педиатрический индекс оценивает интенсивность болей в животе, частоту и консистенцию стула, выраженность гемоколита, самочувствие пациента, отставание в физическом развитии, болезненность при пальпации живота, наличие или отсутствие параректальных проявлений (фистула, абсцесс), наличие внекишечных проявлений, а также данные лабораторных обследований – гематокрит, СОЭ, уровень альбумина в крови. Минимальная сумма баллов – 0 баллов, максимальная 100 баллов. Сумма баллов менее 10 соответствовала отсутствию активности (ремиссия) БК, 11-30 – низкой или умеренной активности, 30-100 высокой активности [81].

(табл…). На основании значения PCDAI у пациентов диагностировались: клиническая ремиссия БК (PCDAI<10) или клиническое обострение БК (PCDAI>10)

Таблица 3.

Педиатрический индекс активности болезни Крона.
Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDIA) [81].

Критерии		Оценка (баллы)
Боли в животе	нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0-1р/д, жидкий без примесей крови	0
	2-5р/д, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 р/д	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1-9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
рост	Ниже одного центеля	0
	От 1-2 центелей	5
	Ниже двух центелей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10

Педиатрический индекс активности болезни Крона (продолжение)
Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDIA) [81].

Критерии		Оценка (баллы)
Внекишечные проявления	нет	0
	одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33	0
	28-32	2.5
	<28	5
Гематокрит (девочки 11-19 лет)	>34	0
	29-34	2.5
	<29	5
Гематокрит (мальчики 11-14 лет)	>35	0
	30-34	2.5
	<30	5
Гематокрит (мальчики 15-19 лет)	>37	0
	32-36	2.5
	<32	5
СОЭ	<20	0
	20-50	2.5
	>50	5
Альбумин (g/dl)	>3.5	0
	3.1-3.4	5
	<30	10

Минимальная сумма баллов – 0 баллов, максимальная - 100 баллов:
<10 баллов – ремиссия БК
11-30 баллов – низкая или умеренная активность
31-100 баллов - высокая активность

Клиническое исследование крови с определением стандартных показателей, биохимическое исследование крови, оценку состояния гуморального звена иммунитета и коагуляционного гемостаза, также определение фекального кальпротектина выполняли в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующий - д.м.н. Н.А. Маянский).

Уровень фекального кальпротектина определяли в образцах кала иммуннохроматографическим методом BUHLMANN Calprotectin с использованием экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue®. Высокоспецифичные моноклональные «захватывающие» антитела (mAb) к кальпротектину сорбированы на тестовой мембране. Вторые моноклональные «выявляющие» антитела, конъюгированные коллоидным золотом, депонированы в специальной области (область конъюгата), откуда они высвобождаются в реакционную систему после внесения разведенного экстракта образца кала. Кальпротектин/антикальпротектин конъюгат с золотом связывается с антителами к кальпротектину, сорбированными на тестовой мембране (тестовая полоса), и оставшиеся свободные антитела к кальпротектину, конъюгированные с золотом, связываются с козьими антителами к антигенам мыши, сорбированными на тестовой мембране (контрольная полоса). Интенсивность окрашивания тестовой и контрольной полос количественно измеряется с помощью BUHLMANN экспресс-анализатора Quantum Blue®.

Эндоскопическое исследование (илеоколоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, видеокапсульное исследование, конфокальная эндомикроскопия) проводилось в эндоскопическом отделении ФГБУ «НЦЗД» РАМН (заведующий – д.м.н. А.А. Шавров). Эзофагогастродуоденоскопия и илеоколоноскопия с забором биопсийного материала слизистой оболочки терминального отдела подвздошной и анатомических отделов толстой кишки (лестничная биопсия) проводились у всех детей под общим обезболиванием с помощью видеоэндоскопического

оборудования Fujinon EVE 500 и видеогастродуоденоскопа EG-530N и видеоколоноскопов Fujinon EC-590 ZW/L, EC-530PL. Оценка эндоскопической активности БК проводилась с помощью простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD) [37] (табл. 4). Сумма баллов менее 5 соответствовала отсутствию активности (эндоскопическая ремиссия) БК, 6-10 – умеренной активности, 11-15 высокой активности. Соответственно эндоскопическое обострение БК диагностировалось у пациентов при SES-CD>5 баллов.

Таблица 4.

Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона.

Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [37].

	0	1	2	3
Наличие язв	нет	афты	D=0,2-2 см	D>2см
Язвенное поражение	нет	<10%	10-30%	>30%
Пораженная поверхность	нет	<50%	50-75%	>75%
Наличие стеноза	нет	Единичный, есть проходимость	Множественные, есть проходимость	Кишечная непроходимость
Количество пораженных сегментов	0	1	>1	

Минимальная сумма - 0 баллов, максимальная – 15 баллов
<5 баллов - низкая активность (ремиссия) БК
6-10 баллов - средняя активность БК
11-15 баллов - высокая активность БК

Описание эндоскопических изменений проводилось на основании общепринятой эндоскопической классификации воспалительных изменений [7]. Согласно этой классификации эндоскопическая картина БК зависит от стадии ее развития. В течение этого заболевания выделяют три стадии:

I стадия инфильтрации. В эту стадию кишечная стенка несколько утолщена за счет отека послизистого слоя, циркулярные складки уплощены, слизистая оболочка бледная с желтоватым оттенком, сосудистый рисунок обеднен. На этом фоне определяются небольшие округлой формы поверхностные дефекты слизистой оболочки, окруженные венчиком гиперемии – афты. Контактная кровоточивость отсутствует (рис. 3). Просвет кишки при выраженной инфильтрации может быть незначительно равномерно сужен (D'Haens G., Rutgeerts P., 2003)

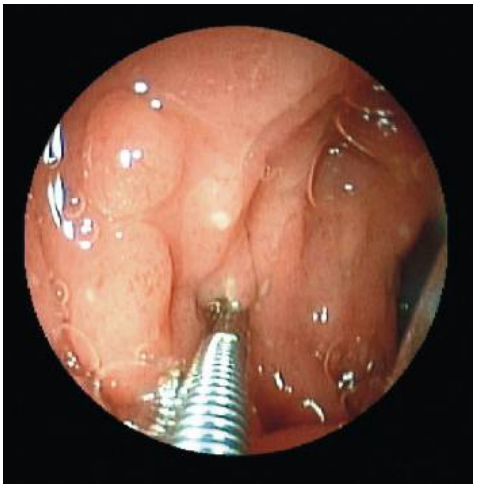


Рис. 3. Колоноскопия. Болезнь Крона толстой кишки в стадии инфильтрации.

II стадия деструкции. Эта стадия характеризуется наличием глубоких язвенных дефектов, направленных вдоль оси кишки. Продольные язвенные дефекты могут давать боковые ответвления, соединяющие их. Участки выступающей, незначительно измененной слизистой оболочки, расположенные между ними язвенные дефекты, формируют рельеф в виде «булыжной мостовой». В щелях видны некротические пленки, сливкообразный гной. Просвет кишки резко сужен. Контактная кровоточивость выражена слабо. (Smedh K. Et al., 1995) (рис. 4).

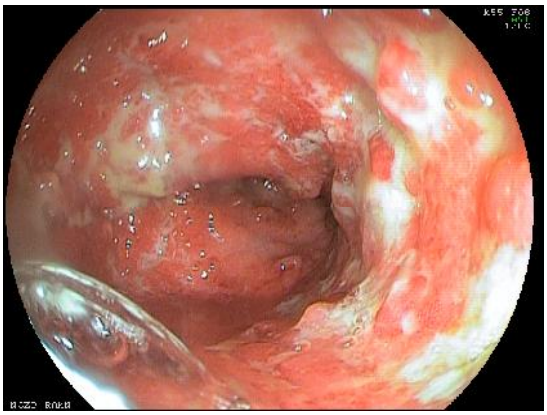


Рис. 4. Колоноскопия. Болезнь Крона толстой кишки в стадии деструкции.

III стадия рубцевания. В эту стадию происходит стихание воспалительного процесса, рубцевание язв и заживление трещин. При этом формируются рубцовые стенозы. Заживление слизистой может быть полным, без следов. Однако изменения, происходящие в глубоких слоях толстой кишки, носят необратимый характер, в связи с чем сохраняется рельеф «булыжной мостовой», который может быть представлен различного вида, величины и формы подслизистыми образованиями, деформирующими и суживающими просвет кишки (Долецкий С.Я. и соавт., 1984) (рис. 5).

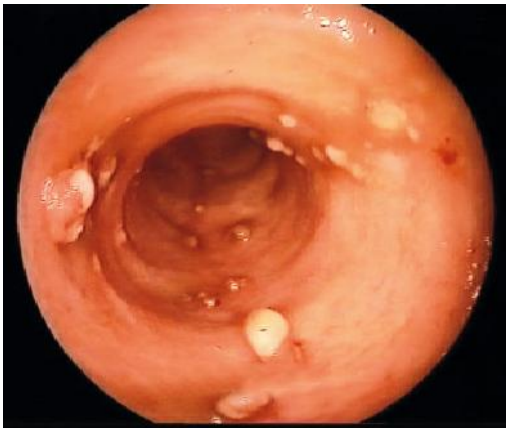


Рис. 5. Колоноскопия. Болезнь Крона толстой кишки в стадии рубцевания.

У 31 ребенка стандартное эндоскопическое исследование дополнялось зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопией (ЗКЛМ) с помощью зондов ColoFlex, ColoFlex UHD проводимых через инструментальный канал эндоскопа и лазерной сканирующей системой Cellvizio® (Mauna Kea

Technologies, Франция). Визуализация полученных эндомикроскопических изображений достигалась внутривенным введением контрастного вещества (10% флюоресцеин натрия в дозе 5 мг/кг массы ребенка) и конфокальной лазерной сканирующей системой Cellvizio® (Mauna Kea Technologies, Франция) (рис…). Зонд ColoFlex обладает разрешающей способностью в 30 000 пикселей и генерирует 12 кадров в секунду, обеспечивая осмотр слизистой оболочки в пределах 600 мкм поля зрения и глубиной изображения 70-130 мкм. Для получения изображений большего разрешения с целью визуализации микрососудистого русла слизистой оболочки использовался зонд ColoFlex UHD с разрешающей способностью 50 000 пикселей. Отдельные кадры могут реконструироваться по специальному алгоритму на компьютере (по принципу "мозаики") в изображение с расширенным полем зрения (4 × 2 мм). Изображения в конфокальном эндомикроскопе получаются при горизонтальных срезах, что по диапазону глубин обеспечивает представление архитектоники только слизистой оболочки. Как только патологическая область идентифицирована и очищена от пристеночного кала, под углом в 30 градусов к слизистой оболочке подводится зонд ColoFlex и проводится процесс лазерного сканирования поверхности слизистой оболочки. Флюоресцеин, попадая в кровеносное русло, связывается с альбуминами сыворотки крови, распространяется через капилляры, проникает в ткани и окрашивает энтероциты, цитоплазму поверхностного эпителия, мембрану, крипты, клеточный инфильтрат и кровеносные сосуды. Клеточное ядро и муцин не окрашиваются красителем и кажутся темными. Полученные изображения сохраняются в цифровом формате. Из того же участка слизистой оболочки после конфокальной эндомикроскопии проводился забор биопсии для дальнейшего гистологического исследования.

Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) проводилась с помощью диагностической системы Given Imaging (Израиль). Диагностический комплекс Given представляет собой систему, позволяющую создавать

визуальную картину всего желудочно-кишечного тракта пациента и определять местонахождение патологических изменений неинвазивным способом. Система состоит из трех основных компонентов: видеокапсулы PillCam SB2; запоминающего устройства Given Data Recorder2; и программного обеспечения RAPID2, размещенного на рабочей станции персонального компьютера. Важнейшим компонентом данного диагностического комплекса является одноразовая эндоскопическая капсула PillCam SB2, которая имеет длину 26 мм, диаметр 11 мм и содержит миниатюрную цветную видеокамеру, 4 источника света, аккумуляторную батарею, передающее устройство, размещенные в интактной пластмассовой оболочке. Полимер, из которого сделана наружная оболочка камеры, устойчив к действию агрессивных веществ. Батареи видеокапсулы рассчитаны на 8 часов непрерывной работы. Капсула PillCam SB2 продвигается за счет перистальтики желудочно-кишечного тракта.

Осмотр слизистой оболочки пищевода методом ВКЭ малоинформативен из-за быстрого прохождения видеокапсулы (1-0,5 сек.). Слизистая оболочка желудка осматривалась в естественных условиях, стенки желудка сохраняли естественный рельеф складок. Расстройств моторной функции желудка при прохождении видеокапсулы не наблюдали. Среднее время эвакуации видеокапсулы из желудка составило 46±0,2 минут. В просвете желудка визуализировалась прозрачная слизь или мутная жидкость, иногда с примесью желчи. Луковица 12-перстной кишки представляет собой небольшую шаровидную полость. Сосудистый рисунок слабо выражен. Слизистая оболочка луковицы 12-перстной кишки бледно-розовая, гладкая, блестящая, со слабо контурируемыми продольными складками, располагавшими по задней стенке и малой кривизне. В норме в двенадцатиперстной кишке визуализируются круговые складки, слизистая оболочка розовая с матовым блеском и характерным рисунком ворсинок, придающих ей вид «велюра». На проксимальной конечности продольной складки 12-перстной кишки определяется фатеров сосочек нежно-розового

цвета, имеющий полусферическую, конусовидную или уплощенную форму. Оценить состояние фатерова сосочка удается не всегда, т.к. он располагается на медиальной стенке нисходящего отдела 12-перстной кишки, а видеокапсула ориентирована вдоль просвета органа, в результате чего фатеров сосочек часто не попадает в поле зрения объектива. Окончание 12-перстной кишки характеризуется резким поворотом просвета кишки (связка Трейца), после которого капсула попадает в начальные отделы тощей кишки. Тощая кишка представляет собой спавшуюся полую трубку, исполненную полностью циркулярными складками. Слизистая оболочка бледно-розового цвета с четким сосудистым рисунком, определяющимся на всем протяжении (до сосудов 2-3 порядка), покрыта множеством микроворсинок, придающим ей бархатный характер (рис. 6). В просвете кишки, как правило, определяется умеренное количество прозрачной или слегка окрашенной желчью слизи. Периодическая циркулярная перистальтическая волна, проходящая в дистальном направлении вдоль по кишке, гонит слизь, а вместе с ней и видеокапсулу по направлению к подвздошной кишке. Среднее время прохождения видеокапсулы по тощей кишке составило 28±0,7 минут.

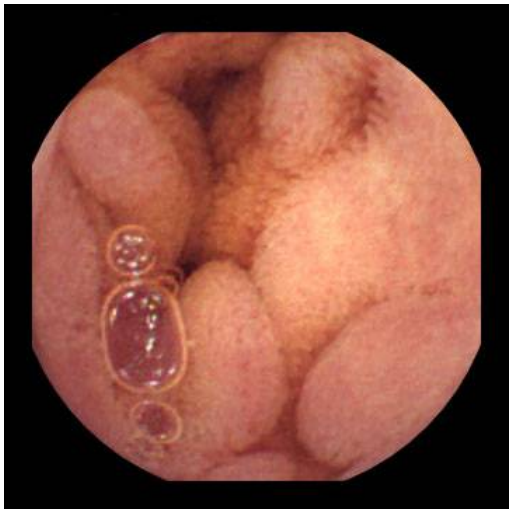


Рис. 6. Видеокапсульное исследование. Слизистая оболочка тонкой кишки у ребенка с БК в стадии ремиссии.

Проксимальные отделы подвздошной кишки всегда являлись «слепой зоной» для исследователей ввиду ее глубокого расположения. В отличие от тощей кишки складки подвздошной менее выражены, расстояние между

ними больше, но, при этом, сохраняется циркулярная структура складок. Ориентиром нахождения видеокапсулы в подвздошной кишке может служить изменение характера перистальтики. Перистальтическая волна, проходя вдоль кишки, на какое-то время (5-10сек.) полностью смыкает ее просвет. После прохождения гребня волны перед объективом видеокапсулы открывается полая цилиндрическая трубка, выстланная бледно-розовой с сероватым оттенком слизистой оболочкой. В отличие от тощей кишки, здесь не определяются пальцевидные микроворсинки, однако кишка, благодаря своей микроскопической структуре, визуально представлена бархатистой поверхностью со множеством переливающихся отблесков. На протяжении всей кишки можно заметить нежный, но четкий сосудистый рисунок с делением сосудов до второго и даже третьего порядка. С приближением к баугиниевой заслонке на поверхности слизистой оболочки начинают появляться сначала единичные, а затем множественные лимфоидные фолликулы. Выраженная лимфофолликулярная гиперплазия характерна для детей младшего школьного возраста. Переход из подвздошной кишки в толстую отделяется баугиниевой заслонкой, которая визуально представляется щелевидным, периодически раскрывающимся отверстием. Интерпретация эндоскопической картины слизистой оболочки толстой кишки, полученной методом ВКЭ, затруднительна в связи с наличием обильного кишечного содержимого в просвете кишки.

Видеоизображения передаются датчикам, размещенным на теле пациента в определенной последовательности, и сохраняются в записывающем устройстве, которое пациент носит на поясе [3]. Оценка эндоскопической активности БК дополнялась применением эндоскопического индекса активности болезни Крона, основанного на видеокапсульном исследовании (Niv score of Capcule Endoscopy Patients with Crohn's - CECDAIic) (табл. 5). Оценка 0 баллов свидетельствует об отсутствии воспаления в тонкой кишке, а оценка в 26 баллов - о высокой степени эндоскопической активности БК тонкой кишки [97].

Таблица 5.

Эндоскопический индекс активности болезни Крона на основании видеокапсульного исследования
Niv score of Capcule Endoscopy Patients with Crohn's
(CECDAI или Niv score) [97].

Параметры	Оценка (баллы)
A. Индекс воспаления	
Нет воспаления	0
Умеренные отек/гиперемия/оголение ворсинчатого слоя	1
Выраженные отек/гиперемия/оголение ворсинчалого слоя	2
Кровоточивость, экссудация, афты, эрозии, мелкие язвы (<0,5 см)	3
Небольшие язвы (0,5-2 см), псевдополипы	4
Большие язвы (>2 см)	5
B. Индекс протяженности воспаления	
Нет воспаления	0
Очаговое воспаление (один сегмент)	1
Фрагментарное воспаление (2-3 сегмента)	2
Диффузное воспаление	3
C. Индекс стенозов	
Нет стеноза	0
Одно сужение	1
Множественные стенозы	2
Обструкция	3

Итоговая оценка рассчитывается путем сложения баллов двух сегментов (проксимальных (1) и дистальных (2) сегментов тонкой кишки):
CECDAI = ([A1 × B1] + C1) + ([A2 × B2] + C2).
0 баллов - отсутствие воспаления в тонкой кишке
26 баллов - высокая степень эндоскопической активности БК тонкой кишки.

При этом учитывали протяженность поражения, наличие и выраженность язвенных дефектов, а также таких изменений в слизистой оболочке как гиперемия, рыхлость, геморрагии, нарушение сосудистого рисунка, кровоточивости, гнойных и фибринозных наложений, наличие стенозов.

При колоноскопии всем детям проводилась биопсия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, слепой кишки,

восходящего, поперечного и восходящего отделов ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки с забором материала для гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином. В оценке состояния слизистой оболочки кишки учитывалась выраженность изменения эпителия, деформация ворсинок и крипт, отека и инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки. Также оценивали количество бокаловидных клеток, наличие крипт-абсцессов, язв, эрозий и воспалительных полипов, полнокровие сосудов. Гистологические изменения слизистой оболочки кишки у больных с БК в основном характеризовались снижением количества бокаловидных клеток, деформацией крипт, лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, полнокровием сосудов, реже встречались эрозивно-язвенное поражение и крипт-абсцессы.

Морфогистологическое исследование биоптатов проводилось в патологоанатомической лаборатории ФГБУ «НЦЗД» РАМН (заведующий – д.м.н., проф. А.Г Талалаев.) и в патоморфологической лаборатории ГУ ГНЦК МЗ РФ (заведующий – д.м.н. проф. Л.Л. Капуллер).

Определение минеральной плотности костной ткани осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника на базе рентгенологического отделения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН (заведующая - д.м.н. Е.Н. Цыгина).

Таблица 6.

Объем проведенных исследований

Исследования	При первичном обследовании	Всего за период наблюдения (2005-2013гг.)
Клиническое обследование, сбор анамнеза, осмотр	126	329
Клинический анализ крови	126	329
Биохимический анализ крови	126	329
Иммунологические исследования крови	126	329
Определение фекального кальпротектина	77	123
Эзофагогастродуоденоскопия	100	221
Колоноскопия	124	309
Видеокапсульная эндоскопия	41	78
Конфокальная эндомикроскопия	31	31
Гистологическое исследование биоптатов тонкой и толстой кишки	124	309
Денситометрия поясничного отдела позвоночника	71	165
Оценка активности по индексу PCDIA	126	329
Оценка активности по индексу SES-CD	124	309
Оценка активности CECDAI	41	78

Выбор схемы лечения зависел от возраста ребенка, клинико-лабораторной и эндоскопической степени активности и локализации БК и наличия внекишечных проявлений. Дозировка лекарственных препаратов рассчитывалась в зависимости от возраста и веса ребенка. При низкой и средней степени активности назначались препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), при высокой степени активности с целью индукции

ремиссии к терапии добавляли глюкокортикостероиды, а для поддержания ремиссии – цитостатическую терапию – азатиоприн. При проктитах и проктосигмоидитах использовали ректальное введение 5-АСК и ГКС. Детям с системными проявлениями, тяжелым течением, наличием внекишечных проявлений ВЗК, а также при неэффективности лечения проводилось парентеральное введение высоких доз ГКС короткими курсами. В случае резистентности к действию ГКС и иммуносупрессоров, а также при формировании гормонозависимости, использовали биологическую терапию инфликсимабом. При формировании резистентности к инфликсимабу, препарат заменяли на адалимумаб.

Статистический анализ выполнен в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных «Statistica 6.0» и «IBM SPSS Statistics 22».

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (m), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами)..

Для первоначального анализа количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, критерия Лиллиефорса и теста Шапиро-Вилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использован t-критерий Стьюдента. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод - критерий Манн-Уитни.

Корреляционный анализ проводился путем расчета коэффициента непараметрической (ранговой) корреляции Спирмена (Spearman R). Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7 - умеренная, 0,7-0,9 - сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$.

Анализ диагностической и прогностической значимости исследуемых параметров, а также оценку уровня пороговых значений показателей осуществляли методом характеристических кривых (receiveroperatorcharacteristic, ROC-кривых).

Глава 3. Клинико-лабораторная и эндоскопическая диагностика болезни Крона у детей.

3.1. Клинико-лабораторная диагностика болезни Крона у детей.

Под нашим наблюдением находились 126 детей с БК в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. Средний возраст наблюдаемых детей составил 11,6 ±0,6 лет. Период наблюдения за больными составил от 6 мес. до 9 лет.

Манифестация БК наблюдалась в любом возрасте от 1 месяца до 17 лет. Наиболее часто начало болезни встречалось в младшем школьном возрасте (7 до 12 лет) - 54 детей (43%). В раннем и дошкольном возврате (от 1мес. до 6лет) развитие БК наблюдалось у 39 детей (30%). Из них у 6 детей (5%) дебют заболевания отмечался в грудном возрасте. В подростковом возрасте БК (от 12 до 18 лет) дебютировала у 33 детей (27%) (рис. 7).

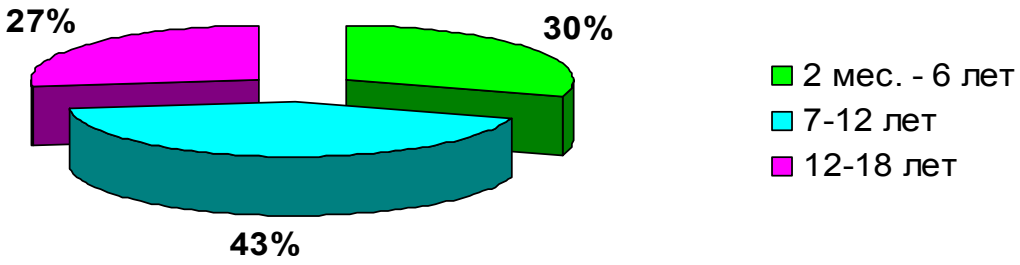


Рис. 7. Возраст манифестации БК у детей (n=126).

Наиболее часто дебют заболевания проявлялся болевым синдромом – у 91 ребенка из 126 обследованных детей (73%). Причем у 4 из них имела место клиника острого аппендицита и проведена аппендектомия. Жалобы на изменения частоты и характера стула предъявляли 86 детей (68%): у 75 (59%) отмечалась диарея, а у 11 (9%) запоры. Почти у половины детей отмечался выраженный астенический синдром и снижение массы тела – у 72 (57%) и 65 (51%) детей соответственно. Диспепсические явления имели место в дебюте БК у четверти пациентов: вздутия живота - у 31 ребенка (24%) и рвота и/или тошнота - у 25 детей (20%). У 54 детей (43%) дебют заболевания

сопровождался повышением температуры от субфебрильных до фебрильных цифр. У 15 (12%) детей причиной обращения к врачу послужили явления парапроктита в виде трещин перианальной области и параректальных свищей.

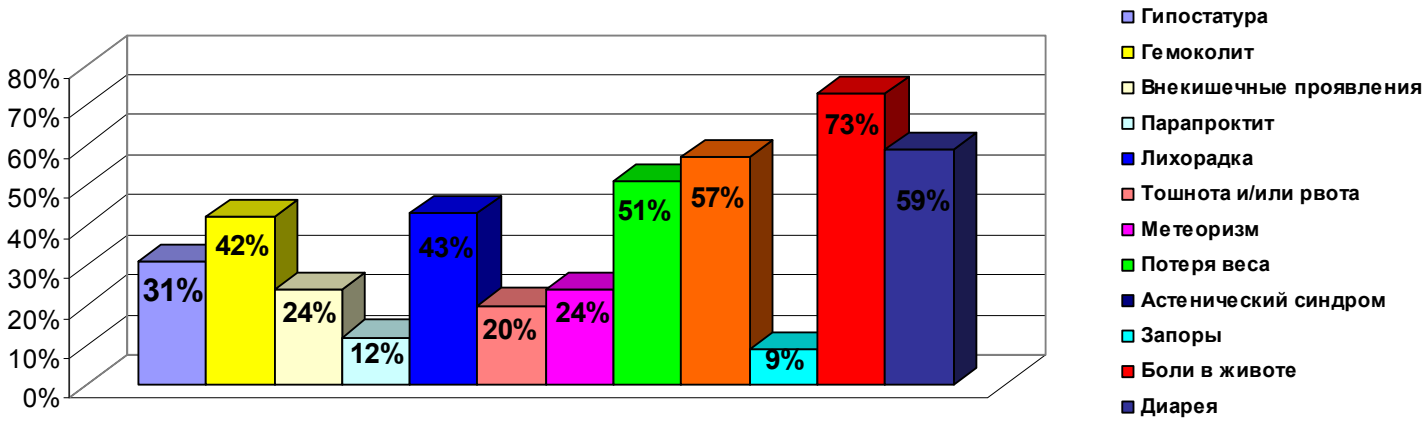


Рис. 8. Частота клинических проявлений в дебюте БК у детей (n=126).

У 14 (11%) пациентов отмечался суставной синдром: 6 (5%) детей предъявляли жалобы на боли в суставах, носящие летучий характер и купировавшиеся самостоятельно, без применения нестероидных противовоспалительных препаратов, у 8 (6%) других болевой синдром сопровождался припуханием суставов и ограничением движений. Три ребенка до верификации болезни Крона наблюдались с диагнозом серонегативная спондилоартропатия. У 12 (10%) детей в дебюте заболевания обращал внимание рецидивирующий афтозный стоматит. Увеличение размеров печени, селезенки, наличие иктеричности склер и кожных покровов, повышения уровня трансаминаз были выявлены у 6 (5%) больных. Все они наблюдались по поводу криптогенного гепатита в среднем в течение 2-х лет, до возникновения у них кишечных проявлений БК.

Частота встречаемости того или иного синдрома или симптома заболевания зависела от преимущественной локализации воспалительного процесса. Так, у пациентов с поражением толстой кишки наиболее часто отмечались боли в животе, диарея, гемоколит и метеоризм. Выраженный астенический синдром, рвота, тошнота, задержка физического развития

наиболее часто встречались у пациентов с поражением тонкой кишки и верхних отделов ЖКТ.

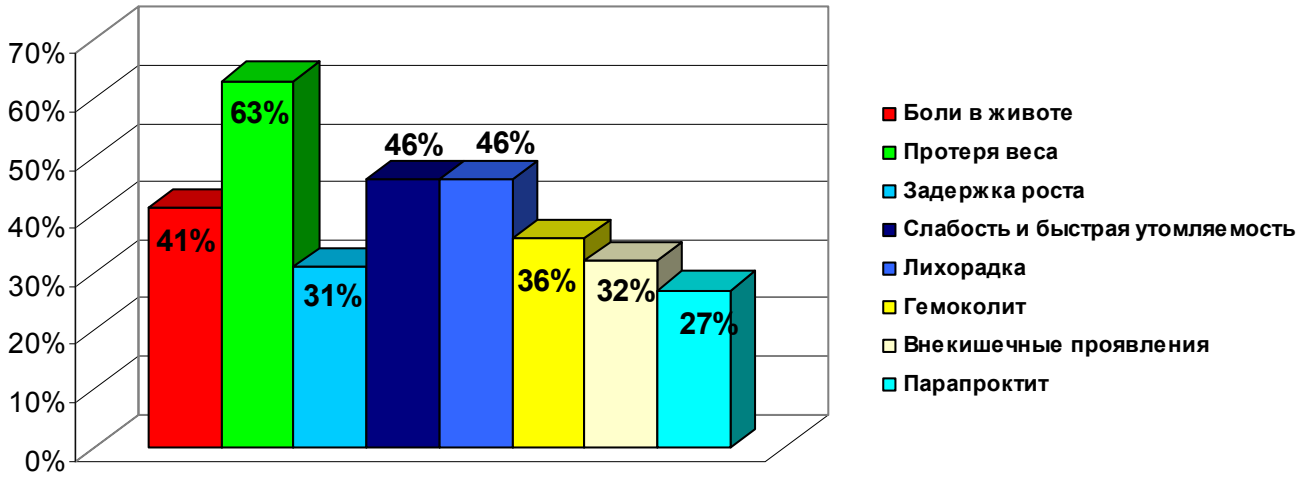


Рис. 9. Частота основных жалоб при первичном обращении у детей с БК (n=126).

При первичном обращении основными жалобами были: быстрая потеря веса (63%) и/или задержка роста (31%), ухудшение общего самочувствия, слабость, быстрая утомляемость, субфебрилитет (46%), боли в животе (41%). Учащение частоты стула с примесью крови и слизи было отмечено у 36% детей. Внекишечные проявления диагностировались у 40 детей (32%). Самыми частыми из них были артриты и артропатии - у 15 детей (12%), и снижение минеральной плотности костной ткани (10%). Реже встречался первичный склерозирующий холангит – у 7 детей (6%) и афтозный стоматит – у 5 детей (4%). У нескольких детей отмечались наиболее редкие внекишечные проявления как узловатая эритема, узелковый периартериит, эписклерит, перикардит, плеврит, аутоиммунный тиреоидит, интерстициальная болезнь легких.

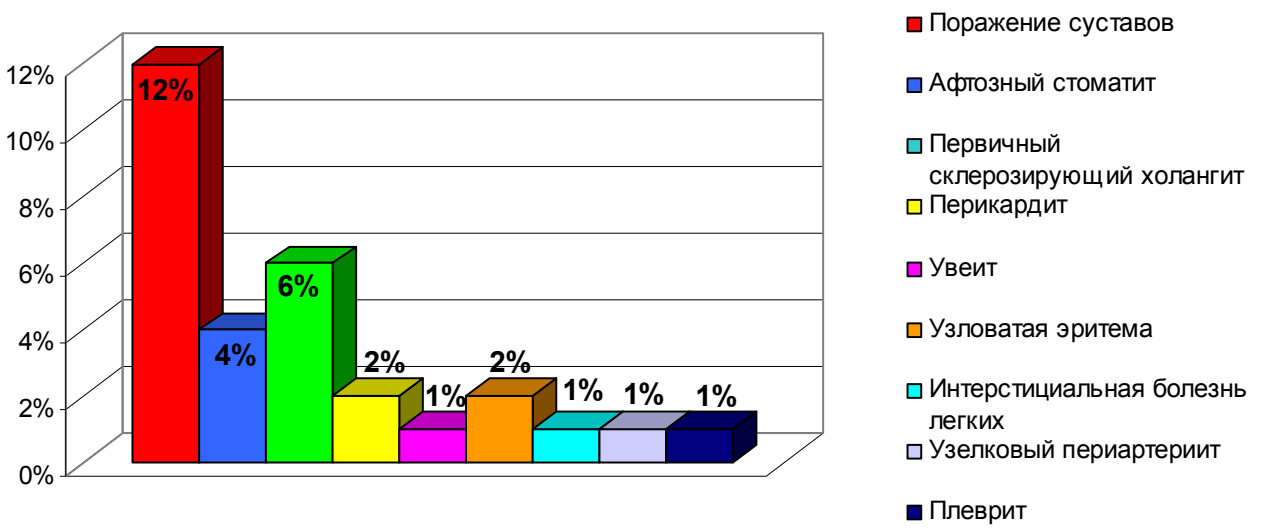


Рис. 10. Частота встречаемости внекишечных проявлений БК у детей (n=126).

При первичном обследовании 72 детям старше 5 лет была проведена двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия. Оценка нарушений минеральной плотности проводилась на основании данных значений Z- критерия. Снижение минеральной плотности костной ткани отмечалось у 25 (35%) детей: у 19 (26%) детей отмечалась остеопения (понижение z-критерия до -2,5), и у 6 (9%) детей остеопороз (z-критерий ниже 2,5).

Кроме БК на момент первичного обследования у 40 детей (32%) имела место сопутствующая патология. 13 детей (10%) страдали аллергологическими заболеваниями: 7 детей – бронхиальной астмой, 4 - поллинозом, 5 – атопическим дерматитом. У 4 детей отмечались иммунодефицитные состояния: у – 2-х детей первичное иммунодефицитное состояние (агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток), а еще у 2-х детей - селективный дефицит IgA. У одного ребенка БК сочеталась с целиакией. Трое детей наблюдались у ревматолога по поводу серонегативной спондилоартропатии. Один из обследованных детей с полутора лет наблюдается у эндокринолога с диагнозом Сахарный диабет, I тип.

У 38 (30%) обследованных пациентов отмечались параректальные проявления (рис. 11). У 11 пациентов визуализировались трещины перианальной области, у 7 – трещины сочетались с «перианальными сосочками». У 20 детей воспаление перианальной области носило характер гнойного парапроктита, у одного из которых диагностировался абсцесс параректальной клетчатки.

Наиболее клинически тяжелыми являлись пациенты со свищевой формой БК. Множественные свищи имели место у 8 детей, единичные – у 14 детей, у 1 ребенка свищ (тонкокишечный) на момент обследования был резецирован. Среди свищей преобладали параректальные свищи, они визуализировались у 19 из 23 пациентов. У 2 детей имели место промежностные ректо-вестибулярные свищи, еще у 2 пациентов тонкокишечные.



а. б.

Рис. 11. Параректальные проявления болезни Крона: а. Множественные параректальные свищи; б. Язвенные дефекты, «параректальные сосочки», трещины.

По данным семейного анамнеза, только у 8 детей (6%) наследственность отягощена по аутоиммунной патологии. Из них у 4 (3%) детей родственники страдают БК (мать, отец, брат и сестра).

При первичном клинико-лабораторном обследовании у большинства паци (73%).

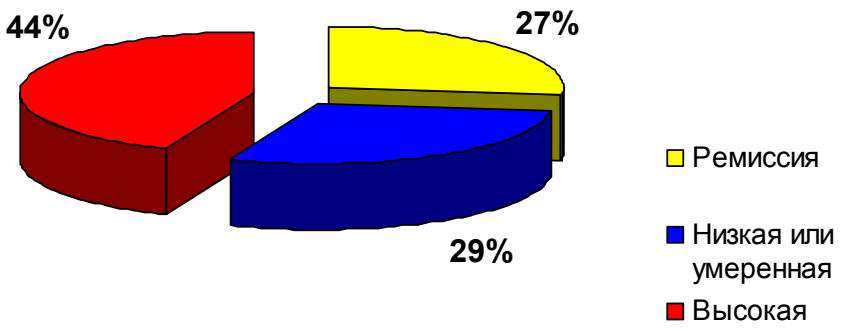


Рис. 12. Распределение детей с БК по степеням клинической активности (n=126).

Клинический анализ крови, биохимическое и иммунологическое исследование крови было проведено всем детям БК (табл. 7).

Таблица 7.

Средние показатели гемограммы у детей с БК при первичном поступлении (n=126).

Показатель	(M±m)
Гемоглобин, г/л	115±0,5
Эритроциты, 10^{12}	4,2±0,07
Лейкоциты, 10^{9}	9,7±0,5
Нейтрофилы, %	57,9±0,4
Лимфоциты, %	30,5±2,1
Эозинофилы %	3,7±0,8
Моноциты %	8,4±1,2
Тромбоциты 10^{9}	413±0,4
СОЭ, мм/час	23,2±0,4

При индивидуальном анализе показателей гемограммы у детей с БК уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ имели существенные колебания. У 35% детей с БК диагностировалась

железодефицитная анемия различной степени тяжести (табл. 8). Причем у большинства пациентов анемия носила характер железодефицитной (94%). Снижение уровня железа диагностировалось у 69% детей с БК, у половины (34%) из которых имел место дефицит железа без снижения уровня гемоглобина и количества эритроцитов.

Таблица 8.

Анемия у детей с БК (n=126).

Анемия отсутствует	82 (65%)
Легкой степени - 1 ст. (Hb 90-110 г/л)	26 (21%)
Средней степени – 2 ст. (Hb<90 г/л)	14 (11%)
Тяжелой степени - 3 ст. (Hb<70 г/л),	4 (3%)

Наиболее выраженными изменениями в гемограмме у детей с БК являлись лейкоцитоз, нейтрофилез и ускорение СОЭ (рис. 13).

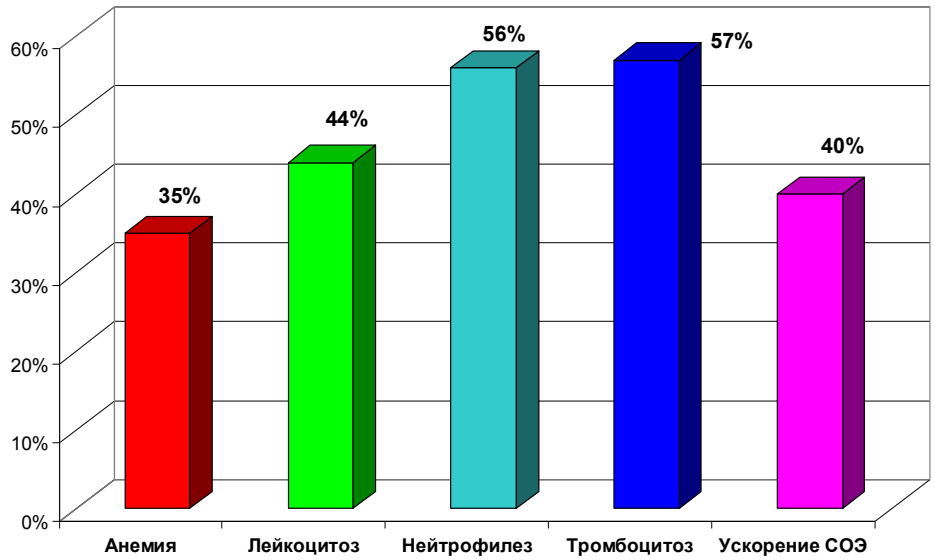


Рис. 13. Изменения основных параметров клинического анализа крови у детей с БК (n=126).

Общий белок и альбумин среди биохимических показателей крови являются наиболее показательными в отношении синдрома мальабсорбции, характерной для БК. Почти у половины (48%) наблюдаемых нами пациентов

отмечалось снижение уровня альбумина, а у 21% - общего белка крови. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия связаны с потерей белковых молекул через поврежденную стенку кишки, нарушением кишечного всасывания и наличием гемоколита. Уменьшение концентрации сывороточного белка и альбумина является фактором, препятствующим гармоничному физическому развитию детей, страдающих БК, и обуславливает развитие гипостатуры и гипотрофии у больных с тяжелым течением заболевания. У 7 детей (6%) имела место гиперпротеинемия, что вероятно связано с воспалением и активацией гуморального звена иммунного ответа.

В биохимических анализах крови детей с внекишечными проявлениями БК, связанными с патологией печени, отмечались соответствующие изменения: гипербилирубинемия, синдромы цитолиза и холестаза. Другие биохимические показатели у больных БК не отличались от здоровых детей.

Среди показателей коагулограммы наибольшим изменениям при воспалительном процессе, обусловленном БК, подлежит уровень фибриногена. Известно, что фибриноген является не только фактором свертывания крови и предшественником фибрина, но и одним из белков острой фазы воспаления. Повышение уровня фибриногена отмечалось практически у половины пациентов (47%).

Всем детям с БК определяли параметры гуморального иммунитета и С-реактивного белка. Средние показатели иммуноглобулинов и С-реактивного белка представлены в таблице 9. У 28% детей отмечалось повышение IgA, у 22% - IgM, у 21% - IgG. Уровень СРБ был повышен у половины обследованных детей (48%). Уровень СРБ у детей в стадии обострения БК (33,3±0,7) достоверно выше, чем у детей в стадии ремиссии (6,4±0,3) ($p<0,001$).

Таблица 9.

Показатели иммунограммы у детей с БК (n=126).

Показатель	(M±m, г/л)
IgG	12,87±0,4
IgM	1,49±0,4
IgA	2,29±0,4
С-реактивный белок	25,38±0,4

Уровень ФК при первичном обследовании был определен у 76 детей. Значения его варьировали от 30 до 7200 мкг/г (средний уровень 1538,9±9,3). Повышенный уровень ФК (>30 мкг/г) определялся у 73 (96%) пациентов. Уровень ФК у детей в стадии клинического обострения БК (1965,6 ±11,9) достоверно выше, чем в стадии клинической ремиссии (885,2 ±4,4) ($p<0,05$).

3.2. Эндоскопическая диагностика болезни Крона у детей.

Проведение эндоскопических исследований при БК позволяет визуализировать слизистую оболочку ЖКТ, оценить характер, глубину и распространенность поражения, источник кровотечения и наличие стриктур.

При первичной госпитализации колоноскопия с забором биоптатов для гистологического исследования из терминального отдела подвздошной кишки и анатомических отделов толстой кишки была проведена у 123 (98%) больных. Двум пациентам эндоскопическое исследование толстой кишки выполнено по месту жительства и им для оценки состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта было проведено видеокапсульное исследование. Обследование верхнего отдела пищеварительного тракта с осмотром тонкой кишки произведено - у 100 детей, видеокапсульное исследование - у 41 ребенка.

Локализация и распространенность воспалительных изменений слизистой оболочки пищеварительного тракта у детей с БК (n=126), по данным комплексного эндоскопического обследования, включающего

илеоколоноскопию, ЭГДС и видеокапсульное исследование, представлены на рис. 14.

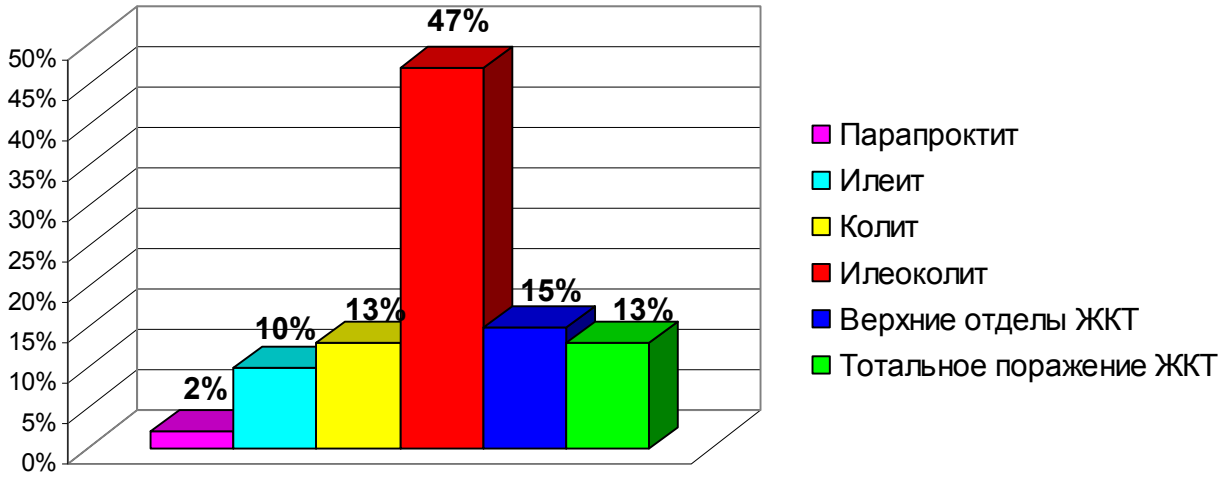


Рис. 14. Данным комплексного эндоскопического обследования (n=126).

Патологические изменения слизистой оболочки сегментарного или полисегментарного характера поражения чаще локализовались в терминальном отделе подвздошной и в толстой кишке, тогда как для прямой кишки или верхнего отдела пищеварительного тракта они отличались эпизодичностью проявлений, что согласуется с литературными данными. [77].

Терминальный илеит (рис….) диагностирован у 57 (46%) больных: у 13 (11%) из них изолированный илеит, а у 43 (35%) – в сочетании с поражением толстой кишки. У 41 (80%) ребенка воспалительные изменения в подвздошной кишке соответствовали стадии деструкции, у 16 (20%) детей – инфильтративным изменениям слизистой оболочки. Лимфофолликулярная гиперплазия терминального отдела подвздошной кишки от умеренной до выраженной была отмечена у 24 (20%) детей, у 20 (16%) пациентов она сочеталась с воспалительными изменениями в толстой кишке.

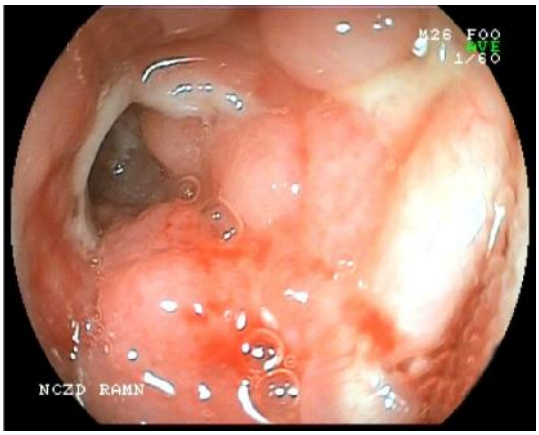


Рис. 15. Колоноскопия. Эрозивно – язвенный илеит с формированием стеноза у ребенка с БК.

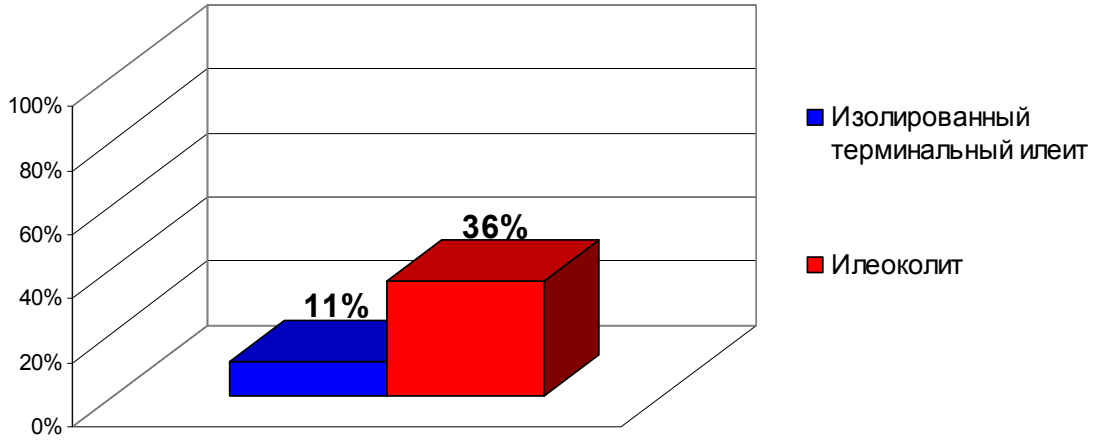


Рис. 16. Воспаление подвздошной кишки по данным колоноскопии (n=123).

Воспалительные изменения слизистой оболочки баугиниевой заслонки визуализировалось у 39 (32%) больных, из которых деструктивные изменения имели 17 (14% от общего числа) пациентов. У 30 (24% от общего числа) детей баугинит сочетался с воспалительным процессом в подвздошной кишке. У 12 (10%) пациентов наблюдали сужение просвета толстой кишки в области баугиниевой заслонки (рис. 17)

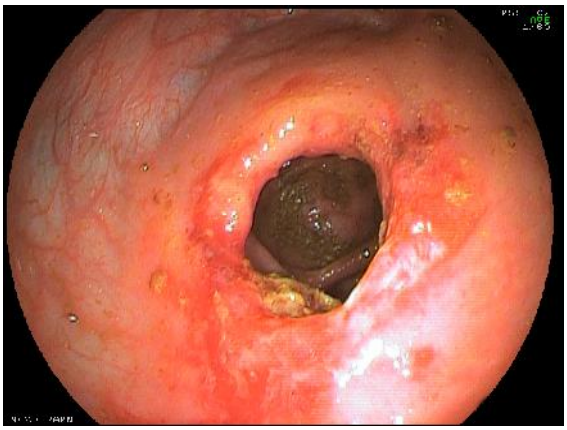


Рис. 17. Колоноскопия. Эрозивно-язвенное воспаление в области баугиниевой заслонки с формированием стриктуры.

Воспаление толстой кишки разной степени активности диагностировалось у 96 детей (78%) (рис.). У большинства пациентов - 71 (58%) - имел место панколит. Левосторонний и правосторонний колит диагностировались в 8(6%) и 4 (3%) случаях соответственно. Изолированное поражение дистальных отделов толстой кишки в виде проктита и проктосигмоидита встречалось в 8 (6%) и 5 (4%) случаях соответственно (рис. 18.).



Рис. 18. Колоноскопия. Глубокие язвенные дефекты по типу «следов улитки» в толстой кишке у ребенка с БК.

Эндоскопические изменения слизистой оболочки, характерные для стадии деструкции с формированием стриктур кишки, явились абсолютным противопоказанием к выполнению тотальной видеоколоноскопии с осмотром терминального отдела подвздошной кишки у 12 (10%) детей. Среди них у 6

детей осмотр кишки при проведении колоноскопии ограничивался осмотром слепой, у 5 детей – ободочной и у 1 ребенка - сигмовидной кишки.

У 25 (26%) детей воспаление толстой кишки характеризовалось декструктивными изменения, у остальных 71 (74%) имели место инфильтративные изменения.

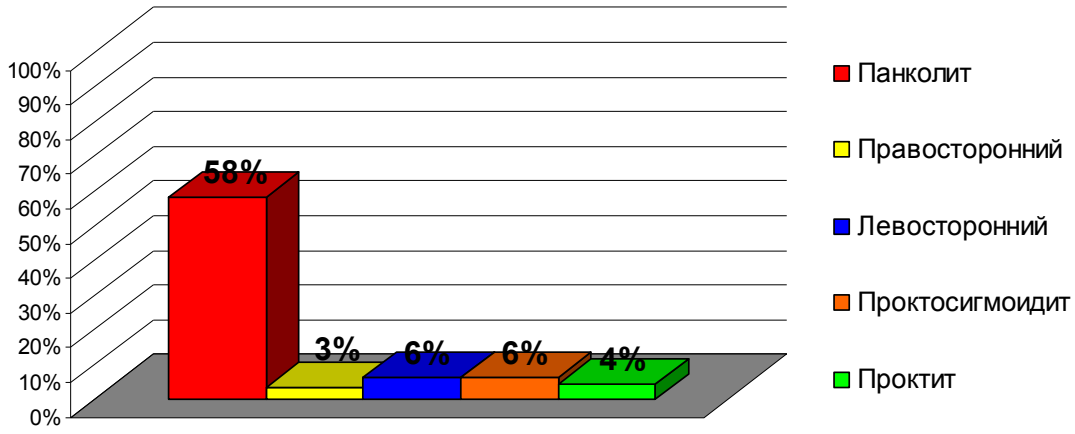


Рис. 19. Локализация поражения толстой кишки по данным колоноскопии у детей с БК (n=123).

На основании полученных результатов колоноскопии, у каждого ребенка с БК эндоскопическую активность оценивали с помощью простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD). Распределение детей с БК по степеням эндоскопической активности было следующее (рис. 20). У большинства пациентов преобладало обострение БК (у 82% детей).

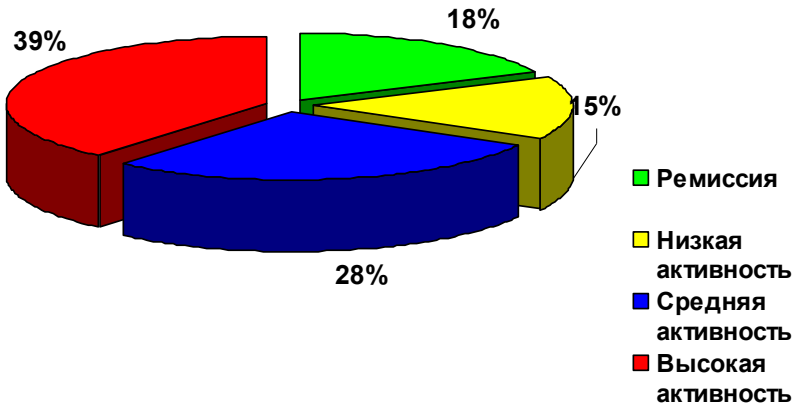
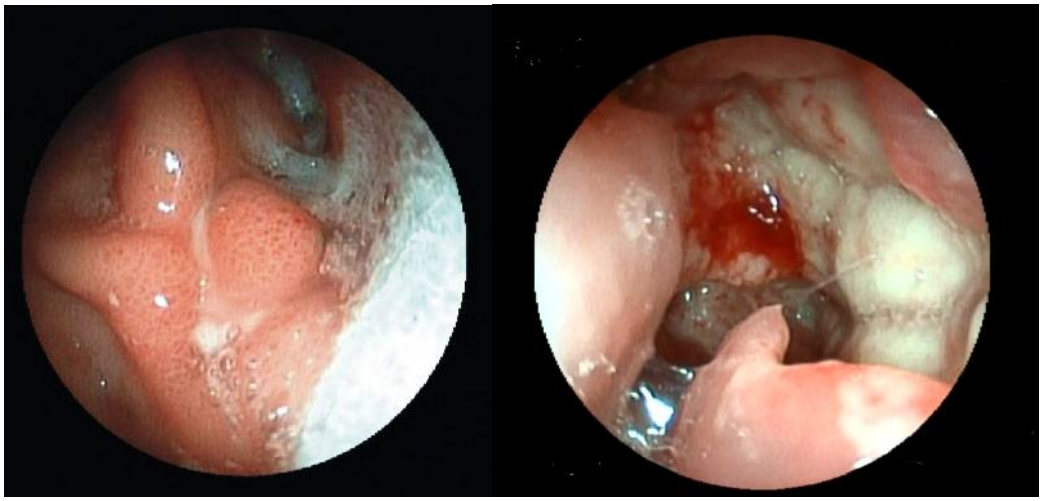


Рис. 20. Распределение больных с БК по степени эндоскопической активности (n=123).

Обследование верхнего отдела пищеварительного тракта показало разную степень воспалительных изменений слизистой оболочки и выявила гастродуоденит у 62 детей (62%) и терминальный эзофагит – у 52 детей (52%). Специфические изменения слизистой оболочки, характерные для БК верхних отделов ЖКТ были диагностированы у 14 (14%) детей по данным ЭГДС (рис. 21). Из них у 11 отмечалось сочетанное поражение желудка, 12 п.к., тонкой и толстой кишки. Стенозирующая форма БК в пищеводе обнаружена у 1 ребенка. Патологии верхних отделов ЖКТ не было выявлено у 2 детей.



а. б.

Рис. 21. Эзофагогастродуоденоскопия. а. Множественные язвенные дефекты желудка у ребенка с БК; б. Деструктивные изменения пищевода с формированием стеноза у ребенка с БК ротоглотки и пищевода.

За период наблюдения было проведено 76 видеокапсульных исследований у 53 детей. Средний возраст пациентов составил 11,6±0,2 лет. Возраст самого младшего из пациентов, обследованных этим методом, 2 года. У 38 детей исследование проводилось однократно с диагностической целью, у остальных – от 2 до 4 раз с целью динамического наблюдения.

Осмотр слизистой оболочки пищевода методом ВКЭ малоинформативен из-за быстрого прохождения видеокапсулы (1-0,5 сек.).

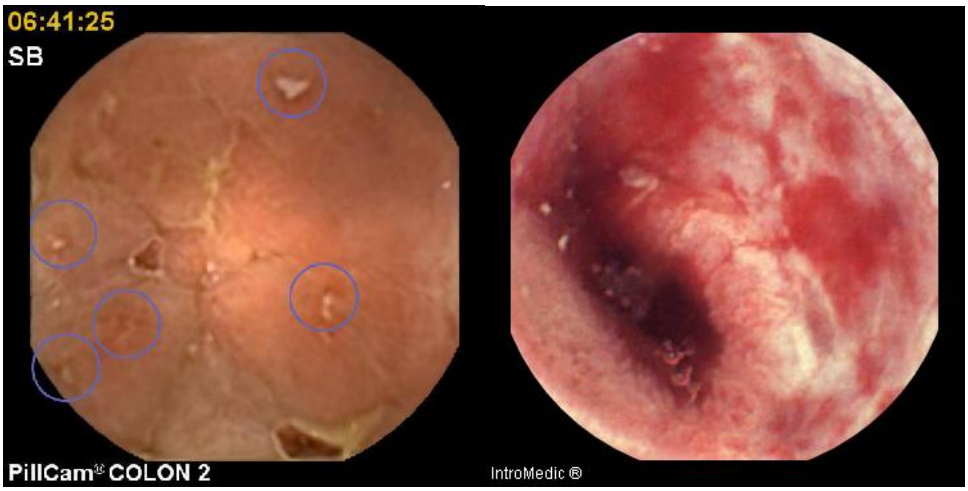
Тем не менее, у 30 детей, которым удалось осмотреть слизистую оболочку, выраженных ее изменений выявлено не было.

Слизистая оболочка желудка осматривалась в естественных условиях, стенки желудка сохраняли естественный рельеф складок. Воспалительные изменения слизистой оболочки желудка в виде отека и гиперемии были выявлены у 47 из 53 обследованных детей. Эрозивный гастрит выявили у 11 больных, из которых эрозии антрального и фундального отдела обнаружены у 8 детей и у 3 они отмечены во всех отделах желудка.

Расстройств моторной функции желудка при прохождении видеокапсулы не наблюдали. Среднее время эвакуации видеокапсулы из желудка составило 46±0,2 минут. В просвете желудка визуализировалась прозрачная слизь или мутная жидкость, иногда с примесью желчи.

При осмотре 12-перстной кишки у 3 детей визуализировались активные язвы, у 2 детей – единичные эрозии, у 6 детей серые втяжения, вероятно на месте бывших эрозивных дефектов. Признаки катарального дуоденита имели место у 24 детей.

На основании видеоэндоскопической картины характерной для БК в стадии инфильтрации, БК с афтозным и эрозивно-язвенным поражением тощей кишки диагностировали у 11 больных (рис. 22). У одного ребенка было выявлено кровотечение из язвы тощей кишки. Неровность ворсинчатого слоя, отечность складок и фрагментацию сосудистого рисунка отметили у 4 пациентов. Видеоэндоскопические критерии, характеризующие стадии деструкции и рубцевания, в нашей серии наблюдений отмечены не были.



а. б.

Рис. 22. Видеокапсульное исследование. а. множественные язвенные дефекты тощей кишки; б. кровотечение из язвенного дефекта тощей кишки у ребенка с БК.

Афтозное и эрозивно-язвенное поражение подвздошной кишки на стадии инфильтрации диагностировали у 10 пациентов с БК. Отек, гиперемия, фрагментация сосудистого рисунка отмечены у 2 детей. Видеоэндоскопические критерии, характеризующие стадии деструкции и рубцевания, в нашей серии наблюдений отмечены не были.

Интерпретация эндоскопической картины слизистой оболочки толстой кишки, полученной методом ВКЭ, затруднительна, в связи с наличием обильного кишечного содержимого в просвете кишки.

Оценка активности воспалительного процесса в верхних отделах ЖКТ была проведена на основании эндоскопического индекса активности болезни Крона по результатам видеокапсульного исследования (CECDAI или Niv score). Значения индекса CECDAI у обследованных детей отличались значительной вариабельностью. Индекс CECDAI у 27 (50%) детей был равен 0, что свидетельствовало об отсутствии воспалительных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. У остальных пациентов значение CECDAI варьировало от 1 до 24 баллов.

Таблица 10.

Патологические изменения ЖКТ, выявленные методом ВКЭ (n=53).

Характер воспаления	Гастрит	Дуоденит	Еюнит	Илеит
Эрозивно-язвенное	21%	9%	21%	19%
Катаральное	68%	45%	8%	4%

Как видно из таблицы 10, воспалительные изменения слизистой оболочки, возможно, являлись сопутствующими основному заболеванию. Тем не менее, выявленные эрозивно-язвенные поражения свидетельствовали о наличии у ребенка БК верхних отделов ЖКТ, в том числе тонкой кишки.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют дать клинико-лабораторную характеристику отдельных форм БК у детей, дать описание эндоскопических вариантов заболевания и установить их частоту. Манифестация болезни Крона наиболее часто наблюдается в младшем школьном возрасте (7 до 12 лет). Наиболее часто в дебюте заболевания пациенты жаловались на боли в животе разной интенсивности, ухудшение общего самочувствия, слабость, снижение аппетита и потерю веса, диарею, лихорадку. У 24% пациентов в дебюте БК отмечались внекишечные проявления, среди которых наиболее частыми были поражения суставов. Результаты лабораторных исследований у детей с БК указывали на наличие железодефицитной анемии у ¼ обследованных детей, а также латентного дефицита железа. Возможность наличия латентного дефицита железа необходимо учитывать при обследовании и назначении симптоматической терапии пациентам с БК. Частое повышение числа тромбоцитов (57%) и уровня фибриногена (47%) свидетельствуют об активации процессов гиперкоагуляции при воспалении у детей с БК. У половины обследованных пациентов наблюдалась гипоальбуминемия, обусловленная снижением его всасывания в связи с мальабсорбцией и потерей белка при диарее и гемоколите. Среди лабораторных показателей активности БК наиболее

показательным являлся ФК. Его повышение диагностировалось у 96% детей. Причем уровень ФК у детей в стадии клинического обострения БК достоверно выше, чем в стадии клинической ремиссии ($p<0,001$).

Результаты комплексного эндоскопического исследования свидетельствуют, что у детей с БК наиболее часто имеет место илеоколит (47%), а сочетанное поражение верхнего отдела пищеварительного тракта при БК у ¼ пациентов. Для детей с БК толстой кишки наиболее характерен панколит (58%). Важно отметить, что наиболее часто при проведении колоноскопии в подвздошной кишке визуализировались деструктивные изменения (80%), тогда как в толстой кишке наиболее часто отмечались инфильтративные изменения (74%), носящие сегментарный характер поражения. Результаты ЭГДС установили, что для болезни Крона верхних отделов ЖКТ характерно инфильтративность и сегментарность воспалительного процесса слизистой оболочки. Принимая во внимание, что сужение просвета ЖКТ, возникающее на стадии инфильтрации за счет выраженного воспалении, и на стадии рубцевания за счет процессов фиброзирования стенки кишки, желудка или пищевода, явилось противопоказанием к проведению видекапсульного исследования, данные изменения при этом методе исследования выявлены не были. Метод видеокапсульной эндоскопии позволяет в полном объеме оценить состояние слизистой оболочки ЖКТ, что является важным фактором для определения эндоскопической активности и протяженности поражения воспалительного процесса, на чем основывается подбор адекватной терапии у детей с БК.

Глава 4. Взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей.

Определение активности воспалительного процесса при БК является ведущим фактором для назначения терапии, оценки ее эффективности, а также для определения длительности и кратности наблюдения.

Оценка активности заболевания в настоящее время основывается на комплексном обследовании ребенка, включающем анамнестические данные, клинико-лабораторные показатели и результаты эндоскопического исследования. Для оценки клинико-лабораторной активности при БК в нашем исследовании мы использовали Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI), основные гематологические показатели (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, альбумин, С-реактивный белок, фибриноген, IgG, IgM и IgA) и фекальный кальпротектин.

4.1. Связь между эндоскопическим и клинико-лабораторным индексами активности болезни Крона у детей.

На основании PCDAI все пациенты были разделены на 2 группы: I - в стадии клинической ремиссии (PCDAI<10), II – в стадии клинического обострения (PCDAI>10).

При установленном уровне значимых различий между группами больных в обострении и в ремиссии ($p<0,01$) выявлено что, PCDAI и практически все его компоненты (кроме 2 симптомов – «параректальные проявления» и «внекишечные проявления») достоверно снижены в группе больных в ремиссии.

Статистический анализ Педиатрического индекса активности БК (PCDAI) и его отдельных компонентов при различных формах заболевания (воспалительная, стенозирующая, свищевая) не дал достоверных различий, что говорит о его надежности и универсальности применения вне зависимости от формы заболевания.

Оценка эндоскопической активности и протяженности поражения при БК толстой кишки проводилась согласно Простому эндоскопическому

индексу активности болезни Крона (SES-CD), а для БК с поражением верхних отделов ЖКТ и тонкой кишки - с помощью Эндоскопического индекса активности болезни Крона на основании видеокапсульного исследования (CECDAI или Niv score). SES-CD включает в себя «наличие и характер язв/афт», «протяженность язвенного поражения», «пораженная поверхность», «наличие стеноза» и «количество пораженных сегментов». CECDAI практически повторяет критерии SES-CD и включает в себя «индекс воспаления», «индекс протяженности воспаления» и «индекс стенозов».

Получены достоверные различия между величинами бальной оценки шкалы SES-CD и ее компонентов между группами больных в обострении и в ремиссии ($p<0,01$). Практически все компоненты эндоскопического индекса (кроме «наличие стеноза») и его суммарная оценка у пациентов в стадии обострения значительно выше, по сравнению с показателями у пациентов в ремиссии.

При проведении корреляционного анализа у детей в стадии обострения между клиническим (PCDAI) и эндоскопическим (SES-CD) индексами активности определялась средняя корреляционная связь между этими индексами ($R=0,50$) при $p<0,001$. Важно отметить, что при установлении взаимосвязи SES-CD с отдельными компонентами PCDAI у детей с БК в стадии обострения определялись наиболее высокие корреляционные связи с такими критериями как «боли в животе» ($R=0,53$), «болезненность в животе при пальпации» ($R=0,49$), «частота и консистенция стула» ($R=0,59$), что свидетельствует о наибольшей значимости этих симптомов в клиническом состоянии пациента. Наличие слабой или отсутствие корреляционных связей между SES-SD и лабораторными показателями, входящими в состав PCDAI («ускорение СОЭ» ($R=0,40$) при $p<0,05$, «снижение гематокрита» ($R=0,28$) при $p<0,005$, «снижение альбумина» ($R=0,25$) при $p<0,02$), говорят о малой информативности этих гематологических показателей в понимании активности БК.

Корреляционный анализ PCDAI с компонентами эндоскопического индекса SES-CD у детей с БК в стадии обострения выявил высокодостоверную среднюю связь с «наличием и характером язв/афт» (R=0,531) при p<0,001 и слабую корреляционную связь с «протяженностью язвенного поражения» (R=0,38) при p<0,001, «пораженной поверхностью» (R=0,23), «наличием стеноза» (R=0,24) и «количеством пораженных сегментов» (R=0,23) при p<0,05, что свидетельствует о наибольшем влиянии характера язвенного поражения на активность и течение БК. В стадии ремиссии достоверных корреляций между PCDAI и SES-CD у детей с БК не получено.

Корреляционный анализ PCDAI с CECDAI достоверных корреляций ни у детей в стадии клинической ремиссии, ни в стадии обострения не выявил.

Важнейшим критерием для определения тактики лечения и прогноза заболевания является протяженность воспалительного процесса. В нашей работе протяженность воспаления характеризовалась количеством пораженных сегментов, которое определялось илеоколоноскопии, ЭГДС и видеокапсульного исследования. Толстая кишка включает в себя 6 сегментов (прямая, сигмовидная, нисходящая, поперечно-ободочная, восходящая и слепая кишка). Верхние отделы ЖКТ условно были разделены на 4 сегмента: желудок и 12перстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка. Число пораженных сегментов у обследованных детей варьировало от 0 до 8.

Статистический анализ установил, что протяженность воспалительного процесса в группе пациентов, находящихся в стадии обострении БК достоверно больше, чем в группе пациентов в стадии ремиссии (p<0,05).

В группе пациентов с обострением БК наблюдалась слабая корреляция между протяженностью воспалительного процесса и PCDAI (R=0,24) при p<0,05. Среди компонентов PCDAI достоверной связью с протяженностью воспаления обладает «частота и консистенция стула» и «уровень альбумина»

(R=0,290 и R=0,27 соответственно) при p<0,05. В группе пациентов в ремиссии нет достоверной корреляции между протяженностью воспалительного процесса и суммарной шкалой PCDAI.

Анализ полученных данных позволяет констатировать, что клиническая картина не всегда совпадает с эндоскопической активностью у детей с БК как в стадии клинической ремиссии БК, так и в стадии обострения БК и не является объективным критерием оценки тяжести состояния ребенка. Проведение корреляционного анализа отдельных компонентов PCDAI, позволило выделить основные синдромы, определяющие активность воспалительного процесса при БК: болевой синдром и гемоколит. Т.о. при появлении жалоб на боли в животе и примесь крови в стуле можно судить о нарастании эндоскопической активности БК у детей. Лабораторные критерии, входящие в PCDAI не имеют решающего значения в определении активности заболевания. Ведущую роль в оценке эндоскопической активности при БК играет характер язвенного поражения стенки кишки, в то время как протяженность поражения оказывает меньшее влияние на состояние ребенка. Отсутствие корреляционных связей между клинической картиной и эндоскопическими изменениями в период клинической ремиссии, свидетельствует о «смазанности» клинической картины на фоне проводимой противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии, что диктует необходимость решения вопроса о проведении эндоскопического исследования даже при отсутствии симптомов заболевания.

4.2. Связь лабораторных показателей с клиническим и эндоскопическими индексами активности болезни Крона у детей.

При проведении корреляционного анализа лабораторных показателей с клиническим индексом PCDAI у детей в стадии клинического обострения были выявлены высокодостоверные слабые корреляционные связи между PCDAI и уровнем гемоглобина (R=-0,49), числом лейкоцитов (R=0,36), уровнем тромбоцитов (R=0,46), СОЭ (r=0,46), уровнем фибриногена (R=0,34) при p<0,001, уровнем IgA (R=0,22) при p<0,05 и уровнем ФК (R=0,31) при

p<0,05. Средняя корреляционная связь PCDAI выявлена с уровнем альбумина и СРБ (R=0,54) и (R=0,53) при p<0,001, что позволило выделить эти лабораторные маркеры как наиболее информативные в определении клинико-лабораторной активности БК.

У детей в стадии клинической ремиссии среди гематологических показателей только СРБ обладал корреляционной связью с PCDAI (R=0,38) при p<0,00. В ходе корреляционного анализа у детей в стадии ремиссии наибольшей корреляционной связью обладал фекальный маркер (ФК) R=0,51) при p<0,004 (табл. 11).

Таблица 11.

Корреляционный анализ лабораторных показателей с PCDAI.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОБОСТРЕНИЕ (PCDAI>10)	РЕМИССИЯ (PCDAI<10)
Гемоглобин	**R=-0,49 (p=0,0001)**	R=-0,14 (p=0,43)
Лейкоциты	**R=0,36 (p=0,0001)**	R=0,28 (p=0,10)
СОЭ	**R=0,46 (p=0,0001)**	R=0,31 (0,07)
Тромбоциты	**R=0,46 (p=0,0001)**	R=0,27 (p=0,13)
Альбумин	**R=-0,54 (p=0,0001)**	R=-0,30 (p=0,98)
Фибриноген	**R=0,34 (p=0,002)**	R=0,27 (p=0,16)
IgG	R=0,41 (p=0,71)	R=0,38(p=0,63)
IgM	R=0,09 (p=0,423)	R=0,19 (p=0,29)
IgA	R=0,22 (p=0,05)	R=-0,14 (p=0,94)
СРБ	**R=0,53 (p=0,001)**	**R=0,38 (p=0,01)**
ФК	**R=0,31 (p=0,035)**	**R=0,51 (p=0,004)**

Корреляционный анализ лабораторных показателей с эндоскопическим индексом у детей в стадии клинической ремиссии определил достоверно слабые корреляции между SES-CD и уровнем гемоглобина (R=-0,23), числом лейкоцитов (R=0,27), уровнем тромбоцитов (R=0,42), СОЭ (R=0,37), уровнем

альбумина (R=0,28) при p<0,01, уровнем IgA (R=0,23) при p<0,04 и уровнем СРБ (R=0,26) и ФК (R=0,29) при p<0,05.

В группе больных в стадии ремиссии среди лабораторных показателей только ФК имел достоверную корреляционную связь с SES-CD (R=0,50) при p<0,008. (табл. 12).

Таблица 12.

Корреляционный анализ лабораторных показателей с SES-CD.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОБОСТРЕНИЕ (PCDAI>10)	РЕМИССИЯ (PCDAI<10)
Гемоглобин	**R=-0,23 (p=0,016)**	R=0,003 (p=0,49)
Лейкоциты	**R=0,27(p=0,011)**	R=0,14 (p=0,44)
СОЭ	**R=0,37 (p=0,001)**	R=0,45 (p=0,43)
Тромбоциты	**R=0,42 (p=0,001)**	R=0,11 (p=0,55)
Альбумин	**R=-0,28 (p=0,009)**	R=-0,09 (p=0,64)
Фибриноген	R=0,12 (p=0,28)	R=0,02 (p=0,91)
IgG	R=0,15 (p=0,17)	R=-0,20 (p=0,27)
IgM	R=0,11 (p=0,32)	R=0,05 (p=0,80)
IgA	R=0,23 (p=0,04)	R=0,25 (p=0,15)
СРБ	R=0,26 (p=0,05)	R=0,23 (p=0,13)
ФК	**R=0,29 (p=0,048)**	**R=0,50 (p=0,008)**

Анализ взаимосвязи CECDAI с лабораторными показателями выявил, что только СРБ обладал достоверной корреляционной связью с CECDAI (R=0,29) при p<0,05.

На основании полученных результатов можно судить о малой информативности лабораторных показателей в определении активности БК. Наиболее информативными показателями клинико-лабораторной активности у детей в состоянии клинического обострения являются гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген, альбумин и ФК. В стадии клинической ремиссии, которая, как было статистически доказано, часто не соответствует эндоскопической ремиссии, корреляции между большинством

лабораторных показателей и клинической активностью выявлено не было. Исключением являются СРБ и ФК. Корреляционный анализ лабораторных показателей с эндоскопической активностью БК у детей в стадии клинического обострения показал наибольшую взаимосвязь уровня СОЭ, тромбоцитов и ФК с эндоскопией. У детей с отсутствием клинических проявлений обострения БК корреляционной связью с эндоскопической активностью БК обладает только ФК.

На основании SES-CD все пациенты были разделены на 2 группы: I - в стадии эндоскопической ремиссии (SES-CD <5), II – в стадии обострения (SES-CD >5).

С целью выявления наиболее диагностически значимого лабораторного маркера в определении эндоскопического обострения заболевания мы провели ROC-анализ и многофакторный корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей.

При проведении ROC-анализа гематологических показателей, было выявлено, что хорошей диагностической точностью в прогнозировании эндоскопического обострения БК обладают уровень СРБ (AUC =0,747). При этом, оптимальное соотношение чувствительности (75%) и специфичности (84%), было выявлено при уровне СРБ 6,1 мг/л. (Рис. 23).

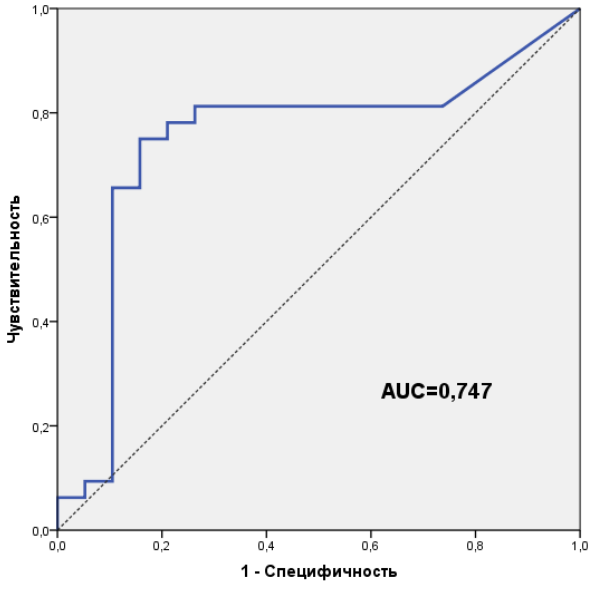


Рис. 23. Уровень С-реактивного белка. Результаты ROC-анализа

Средней диагностической точностью обладают уровень тромбоцитов (AUC =0,681), фибриногена (AUC =0,633), СОЭ (AUC =0,693), лейкоцитов (AUC =0,518), IgA (AUC =0,591) и IgM (AUC =0,550) (Рис. 24).

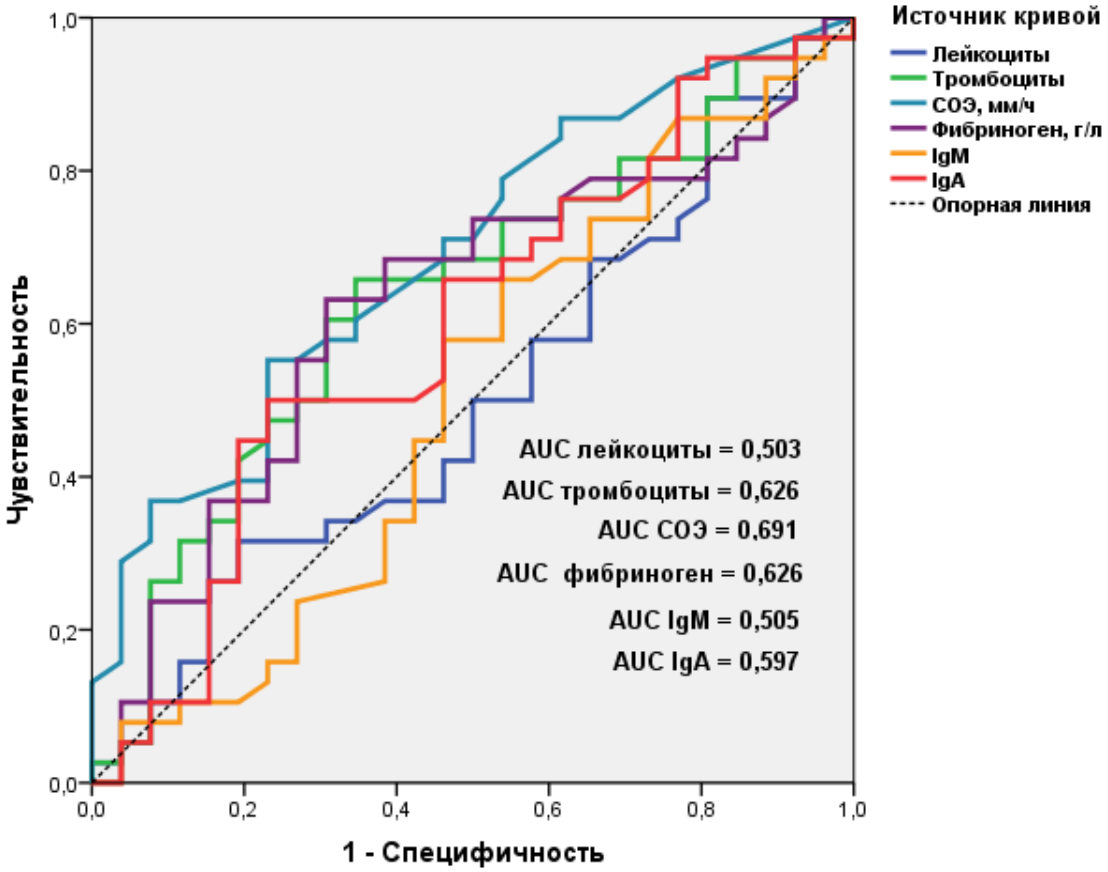


Рис. 24. Уровень гематологических показателей. Результаты ROC-анализа.

Максимальной диагностической точностью в прогнозировании эндоскопического обострения среди лабораторных показателей обладает уровень ФК (AUC=0,766) 390 мкг/г при оптимальном соотношении чувствительности 85% и специфичности 66% (Рис. 25).

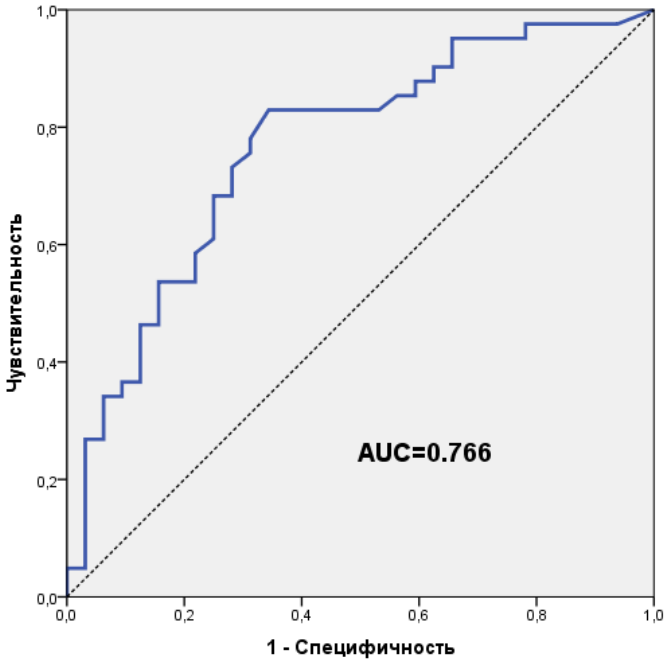


Рис. 25. Уровень фекального кальпротектина. Результаты ROC-анализа

Методом множественной пошаговой регрессии было получено уравнение зависимости эндоскопической активности БК (SES-CD) от PCDAI и уровня ФК.

К= 0,278875 +0,000078*(ФК)+0,009059*(PCDAI)

Достоверность коэффициентов регрессии представлена в таблице 13.

Таблица 13.

Регрессионные коэффициенты и уровень достоверности для уравнения расчета прогностического коэффициента – К

Параметр	**Регрессионный коэффициент**	**Стандартная ошибка**	**t-критерий**	**P**
Св.член	0,278875	0,083019	3,359171	0,001268
ФК, мкг/г	0,000078	0,000034	2,316154	0,023483
PCDAI, баллы	0,009059	0,003717	2,437022	0,017354

Множественный коэффициент корреляции для данной модели составил R=0,838 (Рис 26). Согласно полученному уравнению, чем больше уровень ФК и PCDAI, тем выше значение прогностического коэффициента, а значит лучше способность прогнозировать эндоскопическое обострение.

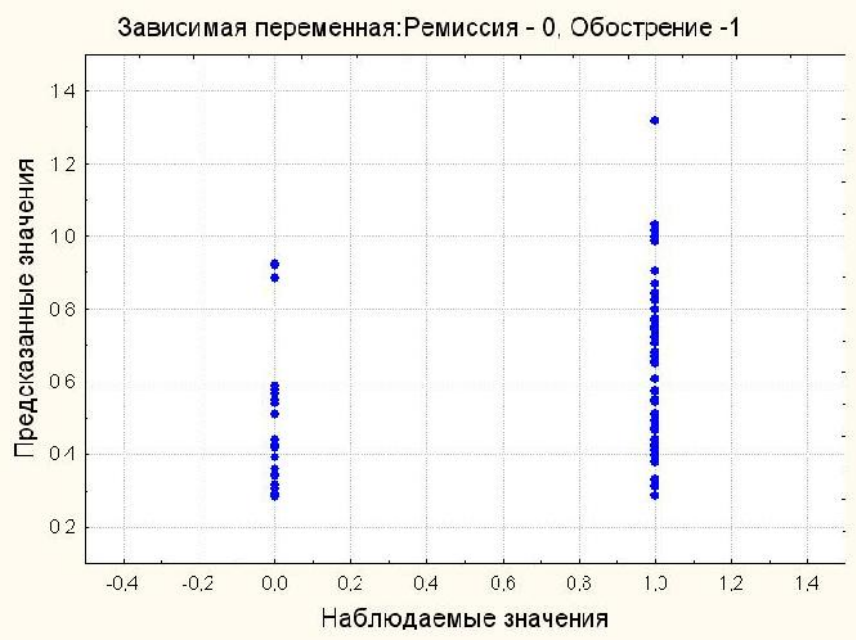


Рис. 26. Соответствие эндоскопического обострения, предсказанного по уравнению регрессии К на основании данных PCDAI и ФК.

Полученная модель обладает максимальной диагностической точностью в определении эндоскопического обострения БК (AUC=0,838) при оптимальном соотношении чувствительности (78%) и специфичности (78%). (Рис. 27)

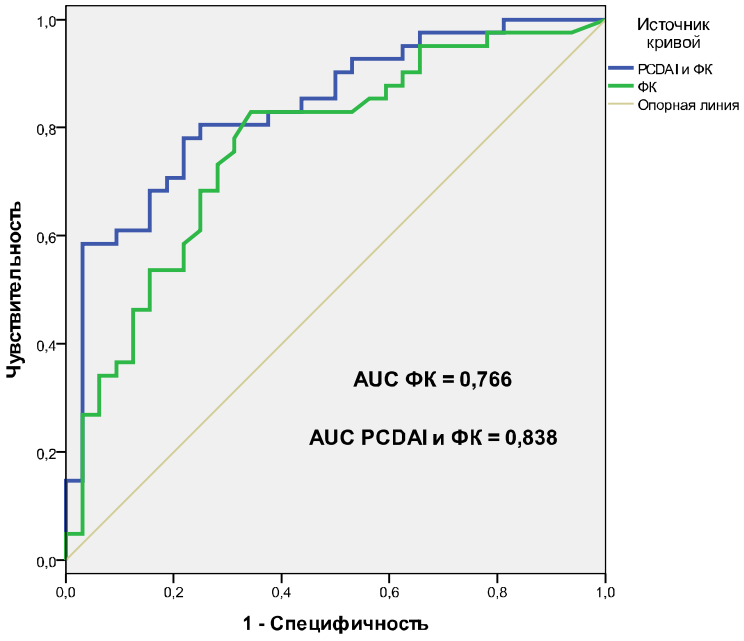


Рис. 27. Модель прогнозирования эндоскопического обострения БК. Результаты ROC-анализа.

На основании полученных результатов можно сделать, следующие выводы: прогностической ценностью в определении эндоскопического обострения среди лабораторных показателей обладает ФК, а в сочетании с данными PCDAI наибольшей диагностической точностью.

4.3 Связь активности болезни Крона с возрастом и длительностью заболевания у детей.

Для оценки активности воспаления при БК в зависимости от возраста ребенка, больные были распределены на 3 группы: 2мес.- 5лет – I группа, 6-12лет – II группа, 13-18лет – III группа.

Мы провели сравнительный анализ индексов активности (PCDAI и SES-CD, CECDAI) и наиболее информативных лабораторных показателей активности БК - СРБ и ФК в разных возрастных группах. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий этих показателей между возрастными группами как в стадии обострения (табл. 14), так и в стадии ремиссии (табл. 15).

Таблица 14.

Данные индексов активности, ФК и СРБ у пациентов в зависимости от длительности БК в стадии обострения

Параметр	Группа I (Me, LQ-HQ)	Группа II (Me, LQ-HQ)	Группа III (Me, LQ-HQ)
PCDAI	27,5(22,5-35,0)	27,5(15,0-37,5)	18,8(15,0-32,5)
SES-SD	9,0(3,0-12,0)	11,0(6,0-12,0)	6,0(0,0-11,0)
CECDAI	3,0(2,0-9,0)	4,0(0,0-34,0)	8,0(0,0-9,0)
СРБ, мг/л	19,2(8,6-38,7)	5,3(0,0-52,7)	9,8(3,2-17,1)
ФК, мкг/г	1410,0(510,0-345,0)	1290,0(765,0-4440,0)	775,0(79,0-2355,0)

Таблица 15.

Данные индексов активности, ФК и СРБ у пациентов в зависимости от длительности БК в стадии ремиссии

Параметр	Группа I (Me, LQ-HQ)	Группа II (Me, LQ-HQ)	Группа III (Me, LQ-HQ)
PCDAI	0,0(0,0-10,0)	5,0(1,3-7,5)	1,3(0,0-5,0)
SES-SD	0,0(0,0-4,0)	6,0(0,0-10,0)	1,0(0,0-5,0)
CECDAI	10,0(10,0-10,0)	0,0(0,0-0,0)	-
СРБ, мг/л	1,2(0,0-2,0)	3,9(0,6-63,3)	1,8(1,0-4,6)
ФК, мкг/г	208,5(48,0-840,0)	385,0(109,5-2415,0)	128,0(83,5-577,5)

С целью оценки активности БК от длительности заболевания, больные были распределены на 3 группы: с длительностью заболевания до 1 года – I группа, 1-3 лет – II группа и более 3 лет – III группа.

Статистический анализ установил отсутствие корреляционных связей между длительностью заболевания, индексами активности БК (PCDAI и SES-CD, CECDAI), уровнем СРБ и ФК как в группе больных в стадии ремиссии (табл. 16), так и в стадии обострения (табл. 17).

Таблица 16.

Данные индексов активности, ФК и СРБ у пациентов с БК в трех возрастных группах в стадии обострения

Параметр	Группа I (Me, LQ-HQ)	Группа II (Me, LQ-HQ)	Группа III (Me, LQ-HQ)
PCDAI	3,8(0,0-8,8)	0,0(0,0-10,0)	2,5(0,0-5,0)
SES-SD	6,5(2,0-9,5)	0,0(0,0-1,0)	3,5(0,0-9,0)
CECDAI	-	5,0(0,0-10,0)	0,0(0,0-0,0)
СРБ, мг/л	1,8(0,8-3,4)	3,0(0,0-8,3)	1,2(76,0-1395,0)
ФК, мкг/г	1290,0(396,5-3025,0)	117,0(80,0-600,0)	161,0(76,0-1395,0)

Таблица 17.

Данные индексов активности, ФК и СРБ у пациентов с БК в трех возрастных группах в стадии ремиссии

Параметр	Группа I (Me, LQ-HQ)	Группа II (Me, LQ-HQ)	Группа III (Me, LQ-HQ)
PCDAI	3,8(0,0-8,8)	0,0(0,0-10,0)	2,5(0,0-5,0)
SES-SD	6,5(2,0-9,5)	0,0(0,0-1,0)	3,5(0,0-9,0)
CECDAI	-	5,0(0,0-10,0)	0,0(0,0-0,0)
СРБ, мг/л	1,8(0,8-3,4)	3,0(0,0-8,3)	1,2(1,0-3,6)
ФК, мкг/г	1290,0(396,5-9,5)	117,0(80,0-600,0)	161,0(76,0-1395,0)

Учитывая, что болезнь Крона носит прогрессирующий характер, в ходе нашего исследования мы установили зависимость между длительностью заболевания и протяженностью воспалительного процесса (табл. 18). Непараметрический тест Манн-Уитни выявил, что в группе пациентов в стадии обострения в первый год заболевания протяженность воспалительного процесса достоверно меньше, чем у пациентов с длительностью заболевания более 1 года (p = 0,01). Достоверных различий в протяженности воспаления у детей с обострением БК между группами с длительностью заболевания 1-3 года и более 3 лет получено не было (p>0,05).

Таблица 18.

Данные протяженности воспалительного процесса у пациентов с БК в зависимости от длительности заболевания в стадии обострения и ремиссии

Стадия БК	**Группа I (Me, LQ-HQ)**	**Группа II (Me, LQ-HQ)**	**Группа III (Me, LQ-HQ)**
Обострение	1,5(0,0-7,0)	4,0(0,0-8,0)	4,0(0,0-7,0)
Ремиссия	1,0(0,0-6,0)	2,0(0,0-6,0)	1,0(0,0-6,0)

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что активность и течение болезни Крона не зависят от возраста ребенка. Однако, на основании полученных результатов, можно сделать вывод, что увеличивается протяженность воспалительного процесса при БК при длительности заболевания более года.

4.4. Связь активности болезни Крона и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей с болезнью Крона.

При проведении корреляционного анализа между МПКТ с индексами активности БК мы выявили достоверную корреляционную связь (R=-0,24 при p=0,07) между SES-CD и значениями z-критерия, а между PCDAI и z-критерием зависимость выявлена не была связь (R=-0,21 при p=0,10).

Статистически достоверной зависимости нарушения минеральной плотности костной ткани от длительности (R=0,02 при p=0,886) БК получено не было.

4.5. Клинические примеры диссоциации клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности БК у детей.

Клинический случай №1.

Диагноз: Болезнь Крона, илеоколит (язвенный илеит, баугинит, правосторонний колит), парапроктит, стенозирующая форма (стеноз баугиниевой заслонки), средняя степень активности, обострение.

Катя Ч., 16 лет 9 мес., поступила с жалобами на трещины в области анального отверстия, эпизодическое разжижение стула с примесью крови, боли в животе и снижение аппетита. Из анамнеза известно, что впервые примесь крови была отмечена в июне 2011г. Через год, на фоне ежедневного оформленного стула появились зуд и жжение в области ануса и примесь крови в виде прожилок. В сентябре 2012г. ребенок был консультирован проктологом, диагноз: Хронические анальные трещины. В качестве терапии получала свечи с облепихой. В течение года в анализах крови регистрировалось только ускорение СОЭ до 25-30 мм/ч. В марте 2013г. ребенок был консультирован педиатром в КДЦ «НЦЗД» РАМН, где впервые было заподозрено воспалительное заболевание кишечника. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок был направлен в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГБУ «НЦЗД» РАМН.

В июле 2013г. девочка госпитализировалась. При поступлении не лихорадила. Нормального телосложения. Вес 53,5кг. Рост 168 см. ППТ 1,58. Физическое развитие среднее, гармоничное. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Островоспалительных изменений в суставах нет. Гемодинамические показатели в норме. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. При осмотре перианальной области: множественные хронические трещины, одна острая трещина на 9 часах. Стул на момент поступления 1 раз в день, оформленный без патологических примесей. Мочеполовая система сформирована правильно, по женскому типу, менструации регулярные. Лабораторно: анемии,

лейкоцитоза, тромбоцитоза нет, СОЭ 27 мм/ч, фибриноген 4,77 г/л, показатели биохимии и иммунограммы в норме, СРБ 3,37г/л (норма до 5), фекальный кальпротектин 1250 мкг/г. PCDAI = 7,5 баллов. Проведена колоноскопия: Язвенный илеит. Язвенный баугинит. Правосторонний язвенный колит. Эрозивный проктит. Сфинктерит. Эндоскопическая картина подвздошной кишки характерна для БК в стадии деструкции. SES-CD 12 баллов (рис. 28) Заключение морфологического исследования биоптатов кишечника: морфологическая картина характерна для БК в стадии обострения. По данным ЭГДС: Гастрит антрального отдела. Дуоденит. На основании проведенного обследования, ребенку выставлен диагноз «болезнь Крона». Принимая во внимание локализацию поражения и эндоскопическую активность воспалительного процесса, с целью индукции ремиссии назначена топическая ГКС - терапия буденофальк в дозе 9 мг. Назначена противовоспалительная терапия 5-АСК (пентаса) в дозе 55мг/кг и цитостатическая терапия – азатиоприн 1,3 мг/кг.



Рис.28. Ребенок Катя Ч. Колоноскопия. Эрозивно-язвенный баугинит с формированием стриктуры.

Данный клинический случай является яркой иллюстрацией диссоциации клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности у ребенка в дебюте БК. Высокая эндоскопическая активность заболевания, обусловленная эрозивно-язвенным поражением практически всех отделов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, не сопровождалась ни кишечными, ни внекишечными симптомами заболевания,

ни изменениями гематологических показателей. Только значительное повышение уровня ФК свидетельствовало о наличии выраженного воспалительного процесса в кишечнике.

Клинический случай №2.

Диагноз: Болезнь Крона, колит, стенозирующая форма (стеноз баугиниевой заслонки), высокая степень активности, обострение.

Ариадна Ч., 2г. 4 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне тромбопатии у матери (принимала гепарин в течение 3 мес.). Роды I срочные физиологические. Оценка по шкале АПГАР 8/9 баллов. Масса при рождении 3250г, длина 52 см. К груди приложена на 1-е сутки. На частичном грудном вскармливании до 2 лет. Прикормы с 6 мес. С 10 мес. диета с исключением цельного молока и молочных продуктов. Докорм «НАН безлактозный». До 8 мес. отмечалась повышенная прибавка в весе (вес в 8 мес. 10 кг). С 8 до 10 мес. в весе не прибавляла. Психомоторное развитие по возрасту. В роддоме проведено БЦЖ, и вакцинация против гепатита В, далее мед. отвод. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность: у отца – хронический гастродуоденит, у матери – избыточная масса тела, у бабушки со стороны матери – хронический запор, гипотиреоз (получает L-тироксин), у деда со стороны матери – Сахарный диабет II типа.

Больна с 3 мес. (с ноября 2010г.), когда после перенесенной ОРВИ, появился жидкий стул с прожилками крови. При амбулаторном обследовании в анализах крови выявлялось снижение гемоглобина 111г/л, лейкоцитоз до 12,1 тыс., тромбоцитоз 556 тыс., в копрологии – слизь +++, лейкоциты ++, эритроциты ++, в кале на дисбактериоз – снижение титра бифидо- и лактобактерий, клебсиелла 10^8, золотистый стафилококк 10^5. Получала ферменты, пре- и пробиотики, с положительным эффектом. Однако, сохранялись прожилки крови в стуле. Самочувствие ребенка не страдало. С января 2011г после перенесенной ОРВИ вновь отмечалось

появление прожилок крови в большом количестве. В конце марта 2011г. гастроэнтерологом был выставлен диагноз энтероколит. Назначен салофальк 125 мг в сутки, который ребенок принимал в течение 3 мес., без эффекта (со слов мамы) и энтерофурил – 7 дней, на фоне чего явления гемоколита уменьшились. Рекомендованные микроклизмы с гидрокортизоном не проводились. Далее принимала пробиотики, на фоне чего стул был 2-3 раза в сутки, с прожилками крови, чаще в вечерних порциях. С 10 мес. (с июня 2011г.) - ухудшение состояния в виде многократной рвоты и нарастания явлений гемоколита на фоне погрешности в диете (съела твердый сыр и соленый огурец). Самочувствие не изменялось. Принимала энтерофурил, без эффекта. В анализах крови в июне-июле 2011г. отмечалась отрицательная динамика: наросли анемия (гемоглобин 82-76г/л) и лейкоцитоз до 17,2-18,5тыс. С 05.07 по 31.08.2011г. находилась на госпитализации в ДГКБ №38. Стул был до 6 раз в сутки, жидкий со слизью, зеленого цвета с умеренным количеством прожилок крови темно-красного цвета. В анализах крови: лейкоцитоз 17 тыс., гемоглобин 76г/л, тромбоцитоз 580 тыс., СОЭ 22мм/ч, гипоальбуминемия 35г/л, снижение общего белка 56,6г/л, повышение СРБ 10,99 мг/л (норма до 0,5), ФНО-α 23,6 пг/мл (норма до 8,1). PCDAI 17,5 баллов. Проведена колоноскопия (11.07.11): Эндоскоп проведен в нисходящую кишку. Далее осмотр не проводился в связи с высоким риском осложнений в виду выраженного эрозивно-язвенного процесса с активным умеренным кровотечением. Заключение: Эрозивно-язвенный левосторонний (тотальный?) колит с признаками активного кровотечения. SES-CD 9-12 баллов. Морфологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки: морфологические признаки эрозивного проктита умеренной активности, малоактивного колита левых отделов толстой кишки с тонкокишечной метаплазией эпителия отдельных крипт. ЭГДС: Антральный гастрит. Эрозии в антральном отделе желудка. Бульбит. Дуоденит. Еюнит. По данным рентгенографии ЖКТ с барием – признаки изменения тонуса и слизистой оболочки подвздошной кишки. На основании проведенного обследования

выставлен диагноз: Недифференцированный неспецифический энтероколит. Хронический эрозивный гастродуоденит. Назначено лечение: безмолочная диета, грудное молоко и смесь НАН безлактозный, пентаса 250 мг в сутки, метипред (1мг/кг по преднизолону) – 12 мг в сутки, антибиотики, пробиотики, сорбенты, ферменты, антациды, препараты железа. На фоне проводимого лечения отмечалась отчетливая положительная динамика в виде нормализации стула и снижения лабораторной активности заболевания. После выписки был продолжен прием метипреда (с постепенным снижением до полной отмены в декабре 2011г.) и пентасы в дозе 250 мг в сутки. После отмены метипреда вновь появились прожилки крови в стуле. Для дальнейшего обследования, уточнения диагноза и определения тактики лечения ребенок был направлен в гастроэнтерологическое отделение ФГБУ «НЦЗД» РАМН.

В апреле 2012г. (в 1г. 6 мес.) впервые госпитализировалась в «НЦЗД» РАМН. При поступлении состояние средней тяжести. Вес 12,2 кг, рост 81см. Физическое развитие среднее гармоничное. Стул 1-2 раза в сутки, коричневый, оформленный, с единичными прожилками крови. В анализах крови лейкоцитоз 13,7тыс., тромбоциты 423 тыс., остальные гематологические показатели в пределах возрастных норм. PCDAI 5 баллов. ФК>300 мкг/г. Проведена колоноскопия (04.04.12): Эндоскопические признаки стеноза баугиниевой заслонки. Эрозивно-язвеный колит с преобладанием процесса в правых отделах с потенциальной угрозой кровотечения. SES-CD 12 баллов (рис. 29). Морфологическое исследование биоптатов кишечника: картина выраженного тотального хронического неспецифического воспаления. ЭГДС (04.04.12): Терминальный эзофагит. Эрозивный гастрит антрального отдела. Поверхностный дуоденит. На основании проведенного обследования ребенку выставлен диагноз «болезнь Крона». Проведена коррекция терапии: доза 5-АСК повышена до 750 мг (60 мг/кг), добавлена цитостатическая терапия - азатиоприн 1 мг/кг (12,5 мг). Учитывая высокую эндоскопическую активность воспалительного процесса

с целью индукции ремиссии назначена ГКС-терапия 1 мг/кг по преднизолону – метипред 12 мг, с постепенным снижением. В июле 2012г. при снижении дозы метипреда до 2 мг отмечалось клиническое обострение БК. По данным ректороманоскопии, проведенной амбулаторно, был выявлен левосторонний эрозивно-язвенный колит. Доза метипреда была повышена до 8 мг, на фоне чего состояние ребенка постепенно нормализовалось. С ноября 2012г. после нормализации состояния было продолжено снижение дозы метипреда до полной отмены препарата.

В январе 2013г. (в 2 г. 4 мес.) ребенок повторно госпитализировался в «НЦЗД» РАМН. Жалобы на стул до 2 раз в сутки, оформленный, с единичными прожилками крови. Вес – 12,5 (+0) кг, рост – 85 (+4)см. Физическое развитие среднее гармоничное. Лабораторно: гематологические показатели в пределах возрастных норм. PCDAI 5 баллов. ФК 416 мгк/г. По данным проведенной колоноскопии (16.01.13): Афтозно- язвенный панколит с преобладанием процесса в правых отделах. Афтозный проктосигмоидит. SES-CD 12 баллов. Морфологическое исследование биоптатов кишечника: картина выраженного тотального хронического неспецифического воспаления. На основании проведенного обследования можно судить об обострении БК. Учитывая отсутствие клинико-лабораторной активности заболевания, решено воздержаться от назначения ГКС и антицитокиновой терапии. Доза цитостатической терапии – азатиоприна повышена до 2 мг/кг (25 мг).

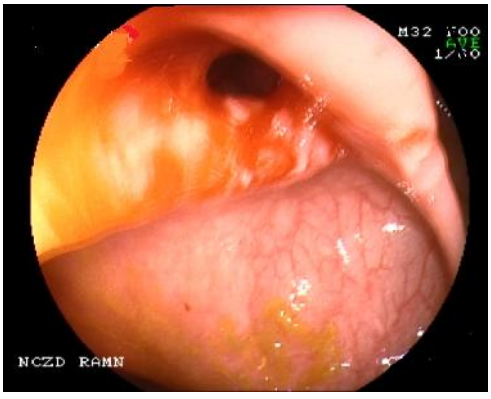


Рис. 29. Ребенок Ариадна Ч. Колоноскопия. Эрозивно-язвенный баугинит с формированием стриктуры.

Анализ представленного клинического случая выявил отсутствие взаимосвязи между клинико-лабораторными маркерами воспаления и эндоскопической картиной у ребенка с БК на фоне длительной противовоспалительной и цитостатической терапии. Выраженная клиническая картина, обусловленная кишечным синдромом и высокая лабораторная активность заболевания в начале заболевания соответствовала эндоскопическим проявлениям БК. Через год проводимой терапии у ребенка отмечалась значительная положительная динамика в виде купирования кишечного синдрома и нормализации лабораторных показателей, что свидетельствовало о формировании клинико-лабораторной ремиссии БК. Однако, эндоскопическая картина осталась без динамики. Среди лабораторных маркеров воспаления был выявлен повышенный уровень ФК, что свидетельствует о его высокой чувствительности в прогнозировании эндоскопического обострения БК.

Клинический случай №3

Диагноз: Болезнь Крона верхних отделов ЖКТ (тонкой кишки и желудка), воспалительная форма, низкая степень активности, ремиссия. Интерстициальная болезнь легких.

Анна Д., 2г.8мес. поступила в отделение диагностики и восстановительного лечения ФГБУ «НЦЗД» РАМН с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр. Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности, с угрозой прерывания в I триместре, в III триместре – нарушение маточно-плацентарного кровообращения. У матери установленный диагноз «болезнь Крона», по поводу чего во время беременности получала салофальк в дозе 2г, за 10 мес. отменен пуринетол. Роды на 38 неделе, самостоятельные, стремительные. Оценка по АПГАР 8/9 баллов. Вес при рождении 3050г, длина 51 см. Вскармливание грудное до 3 недель. С 2 мес. – срыгивания, добавлена смесь ФРИСО. С рождения беспокойная. На 1 году жизни в весе

прибавляла хорошо. В 3 мес. – отмечались эпизоды тонических судорог. С 3,5 мес. получает противосудорожную терапию – конвулекс. С рождения отмечалась небольшая задержка психомоторного развития: голову держит – с 2 мес., переворачивается – с 8 мес., сидит – с 7 мес., встала на ноги – в 10 мес., ходит – с 1г. 2 мес. В роддоме проведено БЦЖ, и вакцинация против гепатита В. Далее не привита. Наследственность: у матери – болезнь Крона, бабушки со стороны отца – ревматоидный артрит.

Заболела остро в 2г. 2 мес. (в июле 2012г.), когда на фоне полного здоровья отмечалось повышение температуры тела до 39,5С, без катаральных явлений. Ребенок был осмотрен педиатром по месту жительства, состояние расценено было как Острая респираторно-вирусная инфекция. При амбулаторном обследовании общий анализ мочи и рентгенография грудной клетки - без патологии. Получала нурофен при повышении температуры тела.

При поступлении состояние было расценено как средней тяжести. Фебрильно лихорадила. Нормального питания. При обследовании в анализах крови: лейкоцитоз до 14,54 тыс., СРБ 26,36 мг/л, прокальцитонин 1,25 нг/мл. В отделении были исключены: острая пневмония, инфекция мочевых путей, острый средний отит, а также герпес-вирусная инфекция 1, 2, 4, 5 типа. Тем не менее, учитывая сохранение фебрильной лихорадки, умеренное повышение маркеров бактериального воспаления (СРБ, прокальцитониновый тест, лейкоцитоз без нейтрофилеза), была назначена антибактериальная терапия амоксициллин/клавуланатом в дозе 80 мг/кг на фоне чего лихорадка сохранялась. Далее антибактериальная терапия была заменена цефтриаксоном в дозе 75 мг/кг. Ребенок консультирован ревматологом д.м.н., профессором Алексеевой Е.И. и для дальнейшего обследования с целью исключения системных заболеваний, ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение ФГБУ «НЦЗД» РАМН. В анализах крови лейкоцитоз до 15,45 тыс., гипоальбуминемия 30г/л, гипохолестеринемия 2,91 ммоль/л, СРБ 17,51 мг/л, прокальцитонин 0,55 нг/мл. Фекальный

кальпротектин 660 мкг/г. Проведено эндоскопическое исследование. По данным колоноскопии: Проктосигмоидит. Сфинктерит. ЭГДС: Язвенные дефекты в стадии заживления в антральном отделе желудка. Множественные активные эрозии желудка. Терминальный эзофагит. Бульбит. Дуоденит. Еюнит. По данным ВКЭ диагностирован эрозивно- язвенный илеит. Морфологическое исследование толстой кишки и желудка: во всех фрагментах слизистой оболочки толстой кишки обнаружены явления умеренно выраженного неспецифического воспаления. В препарате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки картина реактивных изменений с незначительной воспалительной инфильтрацией. В препарате слизистой оболочки желудка распространенное воспаление с поверхностными эрозиями. Дважды проводилась компьютерная томография (КТ) органов грудной полости (рис. 30 а,б). При первом обследовании (до начала терапии): выявлено диффузное повреждение легочной ткани с наличием центрилобулярных очагов (на фоне усиления интерстициального рисунка и снижения легочной прозрачности по типу «матового стекла» визуализируются множественные очаговые участки уплотнения легочной ткани, преимущественно в базальных отделах обоих легких. В обеих плевральных полостях определяется небольшое количество жидкостного содержимого, максимальной толщиной до 3 мм. При повторном исследовании через 2 недели отмечалась выраженная положительная динамика – отмечавшиеся ранее множественные очаговые уплотнения не определялись. Легочный рисунок практически нормализовался. На этом фоне справа в С2 определяются участки уплотнения легочной ткани линейной формы (субсегментарные ателектазы). Ребенок был консультирован гастроэнтерологом и на основании проведенного обследования был выставлен диагноз: Болезнь Крона тонкой кишки и желудка, высокой степени активности, обострение. Изменения в легких были расценены как внекишечные проявления основного заболевания. Туберкулез исключен (квантифероновый тест отрицательный). Принимая во внимание тяжесть

состояния ребенка, с целью индукции ремиссии была назначена ГКС-терапия. Также назначена противовоспалительная терапия 5АСК – пентаса в дозе 80 мг/кг (1000 мг) и азатиоприн 1 мг/кг (12,5 мг). Учитывая поражение верхних отделов ЖКТ, ГКС-терапия проводилась парентерально в дозе 75 мг с постепенным снижением дозы до 50 мг в течение 2 недель. После проведения контрольной ЭГДС (эпителизации язвенных дефектов) девочка была переведена на пероральный прием метипреда в дозе 0,8 мг/кг по преднизолону (8 мг) с постепенным снижением. На фоне терапии состояние значительно улучшилось: лихорадка купировалась, улучшилось самочувствие, нарос аппетит, стала значительно активнее, общительнее, нарос объем активных движений, улучшилось состояние кожных покровов (исчезла выраженная бледность), нормализовались показатели крови. В межгоспитальный период было продолжено снижение метипреда. В октябре 2012г. на фоне ОРВИ (на дозе метипреда 1 мг) – ухудшение состояния в виде снижения аппетита, нарастания лабораторной активности. Доза метипреда была повышена до 2 мг, в терапию добавлен трихопол.

В январе 2013г. девочка впервые госпитализировалась в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГБУ «НЦЗД» РАМН. При поступлении состояние средней тяжести. Не лихорадит. Положение активное. Вес 13,2 кг, рост 92 см. Состояние питания удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Слизистые оболочки чистые. Подкожная клетчатка выражена удовлетворительно, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Носовое дыхание не затруднено. StO2 88%. ЧД (во сне) 24/мин. Перкуторно ясный легочный звук. Аускультативно дыхание пуэрильное, с жестким оттенком, хрипов нет. ЧСС 120/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный. Лабораторно: лейкоцитоз 17 тыс., гемоглобин 106г/л, тромбоцитоз 474 тыс., СОЭ 3мм/ч, СРБ 8,45 мг/л, повышение всех фракций иммуноглобулинов (IgG 11,56г/л, IgA 1,36г/л, IgM 1,56г/л), снижение

сывороточного железа 7,7 мкмоль/л, фибриноген 2,88 г/л. Учитывая лабораторные показатели, свидетельствующие о нарастании активности воспалительного процесса, проведено комплексное эндоскопическое обследование, включающее илеоколоноскопию, ЭГДС и ВКЭ: признаков обострения болезни Крона обнаружено не было. Морфологическое исследование толстой кишки: во всех фрагментах слизистой толстой кишки из всех ее отделов обнаружены признаки умеренно выраженного хронического неспецифического воспаления без признаков обострения. Принимая во внимание наличие у ребенка внекишечного проявления БК в виде интерстициальной болезни легких, было проведено обследование органов дыхания. По данным проведенной бронхоскопии: эндоскопическая картина трахеи и бронхов до 4го порядка соответствовала варианту нормы; КТ органов грудной клетки (рис. 30 в.): по сравнению с предыдущим исследованием (проведенным 6 месяцев назад) отмечается отрицательная динамика в виде возобновления диффузного альвеолярного повреждения легочной ткани с наличием центрилобулярных очагов, преимущественно в передних базальных отделах обоих легких.



а. б. в.

Рис. 30. Ребенок Анна Д. Компьютерная томография. Динамика интерстициальных изменений в легких у ребенка с БК: а. до лечения; б. через 2 недели после начала ГКС-терапии; в. через 6 мес. – на фоне отмены ГКС-терапии.

На примере представленного клинического случая, мы можем судить о диссоциации клинических, лабораторных и эндоскопических показателей воспалительной активности БК у ребенка с внекишечным проявлением БК. Представленный клинический случай является примером нарастания лабораторной активности воспаления, обусловленного только воспалительным процессом в легких. При полном отсутствия кишечной симптоматики БК и эндоскопических признаков обострения БК у ребенка отмечалось повышение основных гематологических маркеров воспаления.

Глава 5. Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике болезни Крона у детей.

В последние годы отмечено активное развитие новых высокотехнологичных методов эндоскопического исследования. Сочетанное использование лазерного сканирующего блока с программным обеспечением и зондами, адаптированными к различным моделям эндоскопов, позволяет в режиме реального времени получать гистологические изображения слизистой оболочки (рис. 31). Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (ЗКЛМ) может стать высокоинформативным методом диагностики различных болезней пищеварительного тракта. Однако, отсутствуют данные по использованию конфокальной эндомикроскопии у детей с БК, сопоставления результатов ЗКЛМ с эндоскопическими и гистологическими изменениями слизистой оболочки кишки до настоящего времени не проводились.

Эндоскопическое исследование толстой и терминального отдела подвздошной кишки дополнялось ЗКЛМ измененных участков слизистой оболочки с последующим взятием биопсии и морфологическим исследованием биоптатов у 31 ребенка с БК (средний возраст 15,4±2,12).

Для получения высококонтрастных, гистологических изображений при ЗКЛМ необходимо контрастирование тканей с помощью внутривенного введения 10% раствор флюоресцеина из расчета 5 мг на кг массы ребенка. Серьезных побочных явлений на введение флюоресцеина в виде аллергических реакций (в том числе анафилаксии, сердечной и/или легочной недостаточности) в ходе исследования зарегистрировано не было. В течение 2-6 часов после введения флюоресцеина у большинства детей отмечались незначительная иктеричность кожи и/или видимых слизистых оболочек и ярко желтое окрашивание мочи.

Учитывая отсутствие разрешения для применения флюоресцеина в педиатрии, исследование проводилось на основании разрешения ЛНЭК и после подписания родителями информированного согласия.



Рис. 31. Зондовая конфокальная лазерная сканирующая система Cellvizio® (Mauna Kea Technologies, Франция).

У всех обследованных детей была оценена клиническая, эндоскопическая и гистоморфологическая (по данным гистологического исследования и ЗКЛМ) активность БК.

На основании Педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) клинико-лабораторная ремиссия БК определялась у 14 (45%) детей, умеренная – у 6 (19%), высокая - у 11 (36%) детей.

Оценка эндоскопической активности БК проводилась с помощью Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD), который показал эндоскопическую ремиссию у 14 (45%) детей с БК. Высокая

активность диагностировалась почти у половины пациентов - у 12 детей (39%), средняя активность – у 5 (16%) детей (рис. 32).

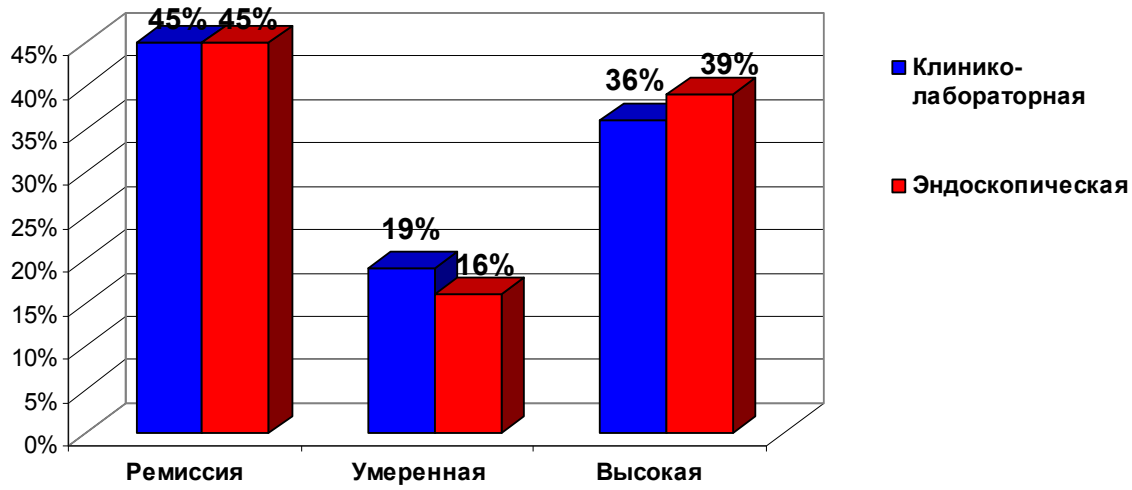


Рис. 32. Клинико-лабораторная и эндоскопическая активность БК.

При оценке гистологических изменений исследованные образцы слизистой оболочки были разделены на минимальные воспалительные изменения в виде незначительной лимфоцитарной инфильтрации, что расценивалось как ремиссия у 20 (65%) детей и воспалительно измененные, что свидетельствовало о наличии у 11 (35%) больных обострения БК.

На основании сопоставления эндоскопической и гистологической активности можно сделать вывод, что не всегда эндоскопическая ремиссия подтверждается гистологически (рис. 33).

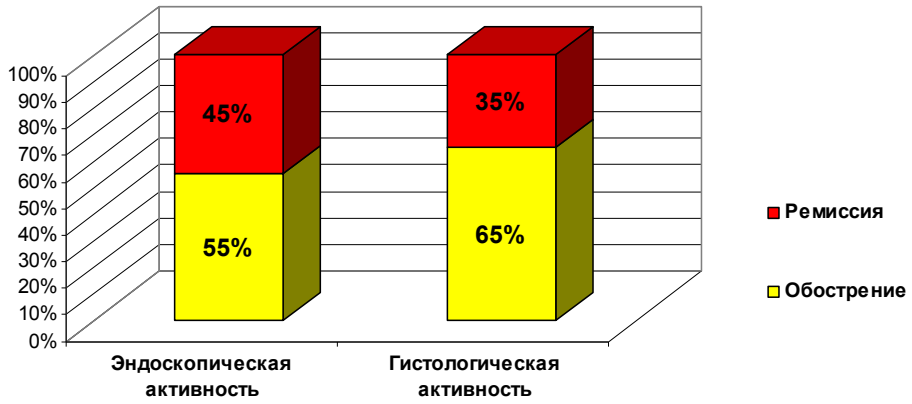


Рис. 33. Эндоскопическая и гистологическая активность у детей с БК (n=31).

В связи с новизной метода проводили описание изображения. Изображения, полученные с помощью ЗКЛМ, были также разделены на нормальные и воспалительно измененные и отмечались у 8 (26%) и 23 (74%) детей соответственно. Нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки характеризовалась длинными пальцевидными плотно прилегающими друг к другу ворсинками, минимальной плотностью клеточного инфильтрата (Рис. 37). При афтозно-измененной слизистой оболочке подвздошной кишки визуализировались деформированные ворсинки, расположенные с нарушением клеточных контактов, выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация, извитые расширенные кровеносные капилляры с замедленным кровотоком (Рис. 36). Изображения нормальной слизистой оболочки толстой кишки были представлены мелкими шестигранными, упорядоченно расположенными криптами, ограниченными плотными межклеточными контактами, умеренной межклеточной инфильтрацией (Рис. 39) При сканировании участков толстой кишки с эрозивно-язвенными дефектами слизистой оболочки, крипты визуализировались как редкие деформированные шестигранники, инфильтрация отличалась выраженной плотностью, а микроциркуляторный кровоток был представлен извитыми расширенными (местами напоминающими «аневризмы») кровеносными капиллярами с выраженным замедлением кровотока (Рис. 38). Важно отметить, что в ходе исследования у детей с БК с помощью ЗКЛМ были выявлены разрушенные крипты, соответствующие крипт-абсцессам при гистологическом исследовании. При изменениях слизистой оболочки толстой кишки, эндоскопически представленных умеренным отеком и гиперемией, применение ЗКЛМ позволило выявить такие гистологические признаки воспаления как чередование неизмененных и деформированных крипт, замедление капиллярного кровотока. Конфокальное изображение стенотически измененных участков слизистой оболочки толстой кишки было представлено

отсутствием крипт, выраженной клеточной инфильтрацией и заметным замедлением капиллярного кровотока.

Учитывая, что только морфологическое исследование биоптатов признается «золотым стандартом» оценки активности воспалительного процесса на клеточном уровне, нами было проведено сопоставление результатов ЗКЛМ с гистологическим исследованием и было установлено, что ее чувствительность составила 95%, а специфичность 63% в оценке обострения БК у детей (табл. 19, рис. 34)

Таблица 19.

Чувствительность и специфичность конфокальной эндомикроскопии для диагностики гистологического обострения и ремиссии БК по отношению к морфологическому исследованию биоптатов (n=31).

КОНФОКАЛЬНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ	МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПТАТОВ	
	Обострение	Ремиссия
Обострение	20	4
Ремиссия	1	7
Чувствительность	97%	
Специфичность	63%	

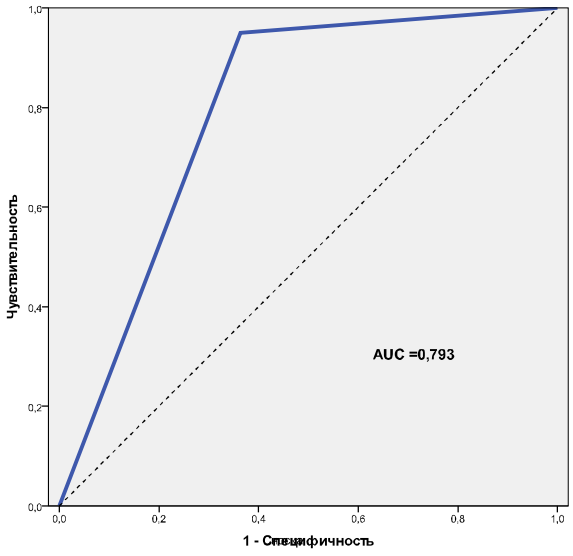


Рис. 34. ROC- кривая метода конфокальной эндомикроскопии.

Мы провели сопоставление результатов, полученных при клинико-лабораторном, эндоскопическом, эндомикроскопическом и гистологическом исследовании (рис. 35). Полученные данные указывают, что достижение клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии значительно опережают показатели ремиссии, подтвержденной гистологически. Это еще раз убеждает в необходимости комплексного наблюдения за течением БК посредством клинико-лабораторного, эндоскопического и гистологического контроля стадии заболевания и прогнозирования его дальнейшего течения.

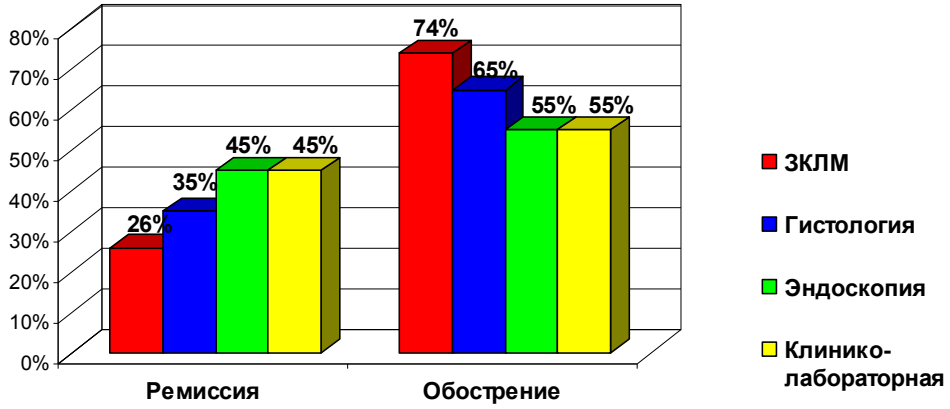


Рис. 35. Клинико-лабораторная, эндоскопическая и морфологическая активность у детей с болезнью Крона.

Таким образом, ЗКЛМ позволила во время эндоскопического исследования в реальном времени визуализировать гистологическую структуру, архитектонику и капиллярное кровоснабжение поверхности нормальной и измененной слизистой оболочки. В отличие от гистологического метода, ЗКЛМ обеспечивает не только получение данных о воспалительной активности слизистой оболочки в реальном времени, но и позволяет осмотреть ее поверхность на протяженных участках кишки при БК. Однако польза от этой новой технологии в эндоскопии на данном этапе пока может рассматриваться как скрининговые прижизненные наблюдения повреждений слизистой оболочки. Все дело в том, что гистологические изображения в конфокальном микроскопе получаются в горизонтальных срезах, тогда как обычная морфология ткани получается при продольных срезах. Изображения конфокальной эндомикроскопии по диапазону глубины

обеспечивают представление только о состоянии поверхности слизистой оболочки и, в отличие от обычной гистологии, не дают представления о структуре подслизистого слоя, поэтому пока она не может заменить традиционного гистологического исследования, выполняемого патологоанатомом. И все-таки конфокальная эндомикроскопия многообещающая оптическая технология, которая вероятно изменит взгляды на обычную внутрипросветную эндоскопию. Применив метод ЗКЛМ впервые у детей с БК, нам удалось установить его чувствительность и специфичность, дать описание эндомикроскопической картины стадии ремиссии БК у детей, а так же эндомикроскопических признаков активного воспаления при разной локализации БК. Особенно важно доказанное нами совпадение эндомикроскопической активности с гистологическими проявлениями активного воспаления.

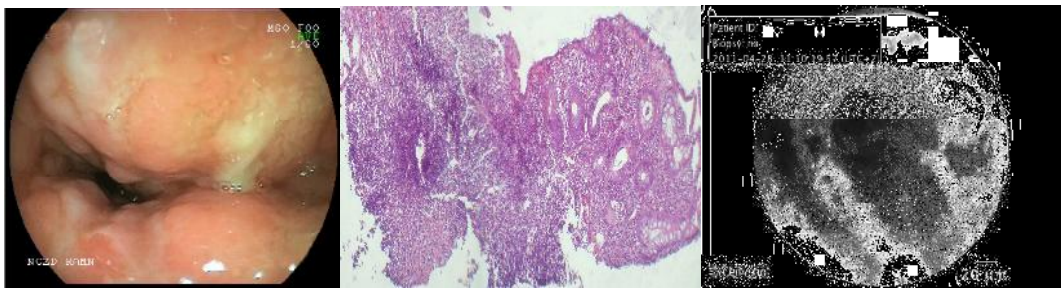


Рис. 36. Эндоскопическое, гистологическое и эндомикроскопическое изображение слизистой оболочки подвздошной кишки у ребенка с БК высокой степени активности в стадии обострения.

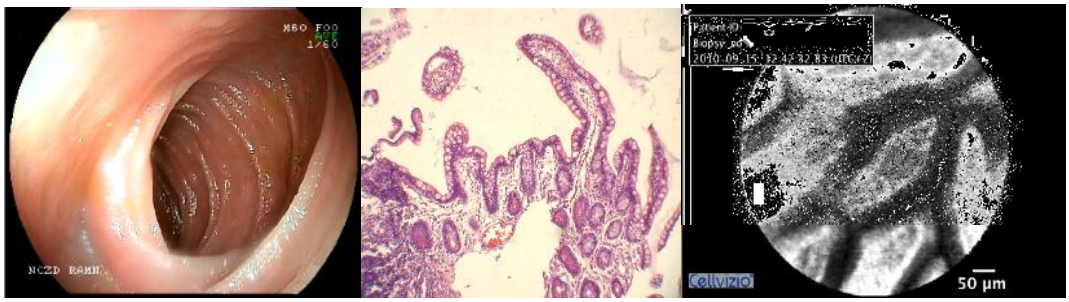


Рис. 37. Эндоскопическое, гистологическое и эндомикроскопическое изображение слизистой оболочки подвздошной кишки у ребенка с БК в стадии ремиссии.

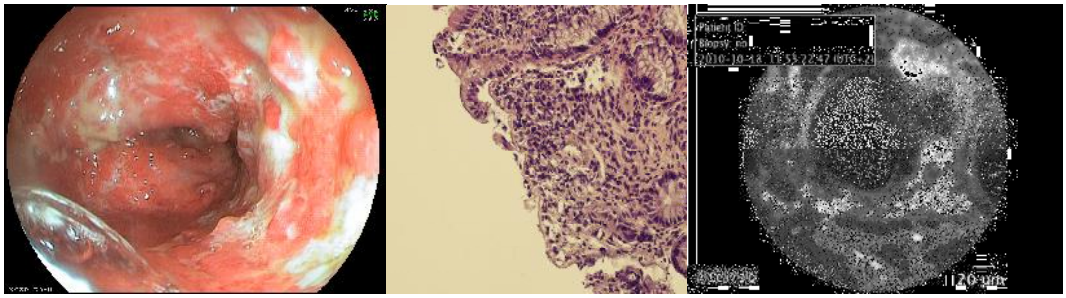


Рис. 38. Эндоскопическое, гистологическое и эндомикроскопическое изображение слизистой оболочки толстой кишки у ребенка с БК высокой степени активности в стадии обострения.

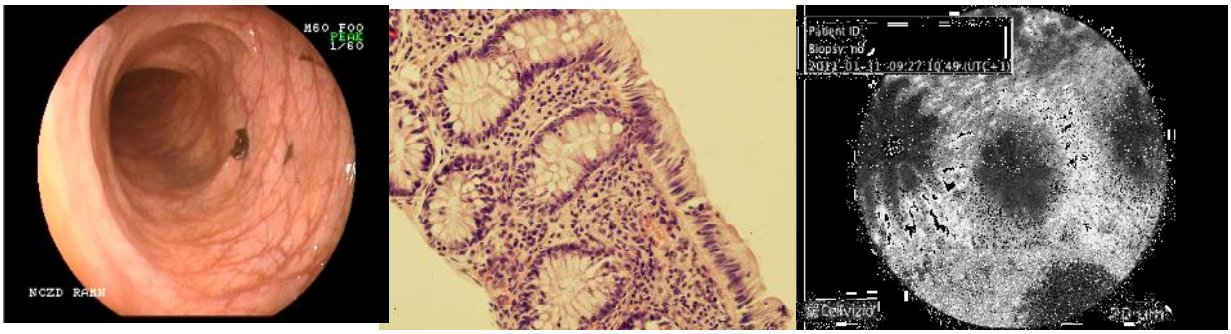


Рис. 39. Эндоскопическое, гистологическое и эндомикроскопическое изображение слизистой оболочки толстой кишки у ребенка с БК в стадии ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на значительное внимание, уделяемое болезни Крона, эта проблема остается одной из наиболее серьезных и наименее изученных проблем детской гастроэнтерологии. Неуклонный рост заболеваемости БК, особенно в развитых странах, и значительное омоложение БК диктует необходимость продолжения исследований по данной проблеме [30, 32]. Многообразие клинико-лабораторных проявлений БК у детей в дебюте заболевания и при развернутой клинической картине, начало заболевания в грудном и раннем детском возрасте приводят к поздней диагностике заболевания. Диагностика БК и динамическое наблюдение пациентов уже с установленным диагнозом, включает разнообразные клинические критерии, лабораторные и инструментальные методы обследования. Комплексная оценка активности заболевания может существенно облегчить выбор тактики лечения и прогноза заболевания. Эндоскопические и гистологические методы, остающиеся «золотым стандартом» в диагностике болезни Крона, являются инвазивными, дорогостоящими и трудоемкими, что диктует необходимость поиска наиболее информативного лабораторного критерия оценки активности воспаления, позволяющего определять не только клиническое, но и эндоскопическое обострение заболевания.

Целью проводимой работы являлось установить взаимосвязь между ведущими клинико-лабораторными и эндоскопическими критериями активности болезни Крона у детей для оптимизации диагностики.

Работа была выполнена в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (заведующий отделением - докт. мед. наук., проф. А.С. Потапов) и эндоскопическом отделении (заведующий отделением - докт. мед. наук. А.А. Шавров) Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Российской академии медицинских наук «Научного центра здоровья детей» (директор – академик РАН. А.А. Баранов).

В настоящее лонгитюдинальное проспективное исследование были включены 126 детей, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГБУ «НЦЗД» РАМН с 2004 по 2013 год с диагнозом болезнь Крона (БК). Период наблюдения за больными составил от 6 мес. до 9 лет. Интервалы между госпитализациями, включающими проведение эндоскопического исследования, зависели от проводимой терапии и течения заболевания. Возраст обследованных детей был от 6 месяцев до 18 лет (средний возраст детей составил 11,5±0,5 лет). Диагноз ставился на основании комплексного обследования, включающего общеклинические обследования, клинические и биохимические анализы крови, оценку гуморального звена иммунитета, эндоскопические и морфологические исследования, Оценка активности болезни Крона проводилась с помощью педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI), простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) и эндоскопического индекса активности болезни Крона, основанного на видеокапсульном исследовании (CECDAI).

Полученные нами результаты свидетельствуют, что БК в детском возрасте имеет свои особенности. В первую очередь это относится к возрасту манифестации заболевания: в наблюдаемой нами группе больных у 6% детей начало болезни отмечалось в грудном возрасте, а пик манифестации БК приходился на младший школьный возраст (с 7 до 12 лет) - 43% детей. Это требует при подозрении на БК проведения комплексного обследования ребенка с применением колоноскопии и морфологического исследования биоптатов толстой кишки у детей с раннего возраста. По данным эпидемиологических исследований последних лет, примерно 20% всех случаев БК диагностируется в возрасте до 18 лет, а среди детей с БК преобладают пациенты подросткового возраста, средний возраст которых около 12 лет (около 60%). Значительно реже заболевание встречается в дошкольном и раннем дошкольном возрасте. Относительно полового состава

больных детей в литературе имеются противоречивые данные: согласно одним данным заболеваемость у представителей обоего пола относительно одинаковая, по другим данным мальчики заболевают болезнью Крона в 2 раза чаще [52, 54]. По данным нашего исследования, большинство составляли мальчики (60%), мальчики преобладали во всех возрастных группах. Можно сделать вывод, что у детей группу наибольшего риска по развитию БК, с учетом половой принадлежности и возраста манифестации заболевания, составляют мальчики в возрасте от 7 до 12 лет.

Для дебюта БК в детском возрасте наиболее характерными являются выраженный болевой и кишечный синдромы. У 73% обследованных детей в дебюте заболевания отмечались боли в животе, 3% из них имела место клиника острого аппендицита и проведена аппендектомия. Жалобы на изменения частоты и характера стула предъявляли 68%: у 59% отмечалась диарея, у 9% запоры, а синдром гемоколита - только у 36% детей. Почти у половины детей имели место признаки астении и снижение массы тела – у 57% и 51% детей соответственно. Внекишечные проявления в дебюте БК были у 24% детей.

При клиническом обострении БК основными жалобами были на быструю потерю веса (63%), ухудшение общего самочувствия, слабость, быструю утомляемость, субфебрилитет (46%), боли в животе (41%). Учащение частоты стула с примесью крови и слизи было отмечено у 36% детей. Литературные данные о частоте и распространенности тех или иных клинических симптомов при обострении БК, достаточно противоречивы, однако большинство исследователей на первое место ставят такие симптомы как боли в животе, снижение массы тела, астенический синдром и диарею, что соответствует результатам нашего исследования [57]. Частым и иногда первым симптомом БК у детей является задержка роста и полового развития. Среди обследованных детей задержка роста и полового развития диагностировалась у 33%. Это несколько ниже данных S.R.F. Chong и соавт. (1982), которые наблюдали эти симптомы у 46% детей с БК.

Клинические проявления в определенной степени зависели от локализации воспаления. Так, диарея и гемоколит наиболее часто встречались у пациентов с поражением толстой кишки - в 70% и 45% соответственно. Тошнота и/или рвота (24%), выраженная астения (68%) и задержка физического развития (20%) были чаще отмечены у пациентов с воспалением верхних отделов ЖКТ. Внекишечные проявления, по данным литературы, присутствуют у 30-35% детей, а у 9% детей с этих проявлений начинается дебют заболевания [53]. По нашим данным процент внекишечных проявлений в дебюте заболевания значительно выше – у 24% детей с БК, а при первичном обследовании жалобы, не касающиеся кишечного синдрома предъявляли 31% пациентов. Наиболее распространенным среди внекишечных проявлений являлись поражения суставов (12%), что совпадает с данными других исследователей. Поражения печени наблюдались нами у 6%, что несколько ниже, чем по литературным данным (11-12% у детей и 15-17% у взрослых). Особенностью этих детей являлись гепатоспленомегалия и повышение биохимических маркеров цитолиза и холестаза, при отсутствии нарушений билирубинового обмена. В ультразвуковой картине преобладали признаки синдрома холестаза и цирроза печени (гепатоспленомегалия, расширение внутрипеченочных желчных протоков, наличие гипоэхогенных участков печени, расширение диаметра портальной вены) [109]. Частота афтозного стоматита составила 4%, что несколько ниже литературных данных [75, 85]. Самыми редкими внекишечными проявлениями были: поражение сердца (перикардит - 2%), кожи (узловатая эритема - 2%), глаз (увеит - 1%), легких (интерстициальная болезнь легких - 1%, плеврит - 1%), сосудов (узелковый периартериит - 1%), что в целом соответствует тенденции большинства исследований [29, 40, 82]. Полученные результаты диктую необходимость проведения комплексного клинико-лабораторного и эндоскопического обследования на предмет исключения БК у детей на основании таких неспецифических клинических симптомов как астенический, задержка роста и полового развития, а так же внекишечных проявлений заболевания.

В литературе остеопенические состояния описываются у 25% детей с БК при первичном обследовании, до проведения какой-либо терапии. (Harpavat M., at al., 2003). По нашим данным, нарушения минеральной плотности костной ткани встречалось у 35% детей. Выраженность нарушений минеральной плотности костной ткани не зависит от активности воспаления, возраста ребенка и длительности заболевания, что можно объяснить эффективностью проводимой терапии. Смазанность клинических проявлений БК у детей приводила к поздней постановке диагноза: длительность болезни до постановки диагноза при БК варьировала от 1 мес. до 5 лет.

Наиболее часто у детей встречалась воспалительная форма БК (67%), что несколько ниже литературных данных, в которых ее частота достигает 90% [74]. Параректальные проявления БК, в том числе параректальные свищи, имели место у 30% детей. Перианальные поражения зарубежные авторы отмечали у 25% больных [57, 126]. Свищевая форма диагностировалась у 19% детей, при этом у большинства (в 83% случаев) визуализировались наружные свищи аноректальной области, у 2% детей имели место внутренние промежностные ректо-вестибулярные свищи. Тонкокишечные свищи выявлялись в 2% случаев. Стриктуры кишечника были выявлены у 19% детей. У 6% детей имелось сочетание свищей и стриктур кишечника. Полученные данные совпадают с данными большинства зарубежных исследователей [78].

Результаты лабораторных исследований у детей с БК характеризовались наличием неспецифических изменений, свойственных хроническому системному воспалению. Лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия, повышение СРБ и концентрации иммуноглобулинов класса G, M и A ($p < 0,05$). У ¼ пациентов была диагностирована анемия, степень тяжести которой зависела от клинической активности заболевания. У

большинства пациентов анемия носила характер железодефицитной (94%). Латентный дефицит железа выявлялся у 34% детей с БК. Данные изменения, вероятно, обусловлены кровопотерей и/или снижением всасывания железа энтероцитами в связи с нарушением их функции при хроническом воспалении.

По нашим данным, при анализе результатов комплексного эндоскопического исследования установлено, что наиболее часто у детей с БК диагностируется илеоколит (47%). Поражение верхних отделов ЖКТ выявлялось в 28% случаев, у половины из них в сочетании с поражением толстой кишки. Изолированное поражение толстой кишки визуализировалось у 13% детей. Методом видеокапсульной эндоскопии, использование которого в основном направлено на визуализацию тонкой кишки у детей с БК, эрозивно-язвенное поражение тощей кишки было выявлено у 21% и подвздошной кишки – у 19% детей. Анализ данных колоноскопии у детей с БК показал высокую частоту тотального поражения толстой кишки (58%). В 35% случаев воспалительный процесс в толстой кишке сочетался с терминальным илеитом. Значительно реже встречались преимущественно левосторонняя локализация воспаления толстой кишки (6%) и правосторонняя (3%). Изолированное поражение прямой кишки встречалось у 4% детей. По данным зарубежных исследователей, вопрос о преимущественном поражении различных отделов ЖКТ при БК у детей остается спорным. Большинство авторов не отмечают существенных различий в локализации воспалительного процесса у детей и взрослых. Согласно этим данным, у взрослых пациентов изолированные поражения толстой кишки отмечаются в 10-15% случаях, поражение тонкой кишки в 30-35%, сочетанное поражение тонкой и толстой кишки – в 50-60% случаев. Среди поражений тонкой кишки в 90% поражается терминальный отдел подвздошной кишки. Т.о. результаты нашей работы соответствуют общемировым тенденциям [19, 126].

Важным фактором в определении ремиссии БК является гистологическое состояние слизистой оболочки. Результаты полученные при клинико-лабораторном, эндоскопическом, эндомикроскопическом и гистологическом исследовании, показали, что достижение клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии значительно опережают показатели ремиссии, подтвержденной гистологически. Это диктует необходимость обязательного гистологического исследования слизистой оболочки ЖКТ при БК, с целью определения тактики дальнейшего лечения пациента. Сопоставление результатов ЗКЛМ с гистологическим исследованием установило, что чувствительность ЗКЛМ составила 97%, а специфичность 63% в оценке обострения БК у детей, что соответствует литературным данным и позволяет использовать данный метод как скрининговый для гистологической диагноза и для динамического мониторинга активности болезни Крона с целью оценки эффективности терапии [91, 92].

В данном исследовании изучена взаимосвязь клинических, лабораторных (гематологических и фекального биомаркеров) и эндоскопических показателей оценки активности болезни Крона. Проведение корреляционного анализа отдельных компонентов PCDAI с эндоскопическим индексом активности, позволило выделить основные клинические синдромы, определяющие активность воспалительного процесса при клиническом обострении БК: болевой синдром и гемоколит. Т.о., только при появлении жалоб на боли в животе, примесь крови в стуле можно судить о нарастании эндоскопической активности БК у детей. Лабораторные критерии, входящие в PCDAI (гематокрит, СОЭ, альбумин) не имеют решающего значения в определении активности заболевания. Ведущую роль в оценке эндоскопической активности при БК играет характер и выраженность язвенного поражения стенки кишки, в то время как протяженность поражения оказывает меньшее влияние на состояние ребенка. Отсутствие корреляционных связей между клинической картиной и эндоскопическими

изменениями в период клинической ремиссии, свидетельствует о «смазанности» клинической картины на фоне проводимой противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии.

Анализ взаимосвязи лабораторных маркеров воспаления с клинической активностью заболевания, установил, что наиболее часто появление симптомов БК сопровождается изменением таких показателей как гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, СРБ, уровень фибриногена альбумин в крови и ФК. В стадии клинической ремиссии, которая как было статистически доказано, часто не соответствует эндоскопической картине, корреляций между большинством лабораторных показателей и клинической активностью выявлено не было. Исключением являются СРБ и ФК. Корреляционный анализ лабораторных показателей с эндоскопической активностью БК у детей в стадии клинического обострения показал наибольшую взаимосвязь уровня СОЭ, тромбоцитов и ФК с эндоскопией. У детей с отсутствием клинических проявлений БК корреляционной связью с эндоскопической активностью БК обладает только ФК. На основании полученных результатов можно судить о малой информативности гематологических показателей в определении активности БК у детей, что соответствует данным большинства подобных исследований, проводимых у взрослых пациентов с БК [18, 24].

С целью выявления наиболее диагностически значимого лабораторного маркера в определении эндоскопического обострения заболевания мы провели ROC-анализ клинико-лабораторных показателей. При проведении ROC-анализа гематологических показателей было выявлено, что хорошей диагностической точностью в определении эндоскопического обострения БК обладает уровень СРБ (AUC =0,747). При этом, оптимальное соотношение чувствительности (75%) и специфичности (84%), было выявлено при уровне СРБ 6,1 мг/л. Максимальной диагностической точностью в определении эндоскопического обострения среди лабораторных показателей обладает уровень ФК (AUC=0,766) 390 мкг/г при оптимальном соотношении

чувствительности 85% и специфичности 66%. Полученные данные соответствуют литературным данным большинства исследователей [21, 66, 117, 120, 132].

Метод множественной пошаговой регрессии позволил выявить модель, обладающую максимальной диагностической точностью в определении эндоскопического обострения БК. Полученная модель включает PCDAI и уровень ФК и обладает максимальной диагностической точностью при оптимальном соотношении чувствительности (78%) и специфичности (78%).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что большинство серологических маркеров положительно коррелируют с клиническими и эндоскопическими показателями активности БК у детей с клиническими проявлениями заболевания, чего не отмечается у пациентов в стадии клинической ремиссии БК. Это диктует необходимость решения вопроса о проведении эндоскопического обследования с целью уточнения стадии заболевания. Однако, воздержаться от проведения столь инвазивного исследования можно, основываясь на данных ФК в совокупности с клиническими проявлениями заболевания. Полученный вывод соответствует положениям Европейского консенсуса по эндоскопии при воспалительных заболеваниях кишечника [16].

Активность и течение болезни Крона не зависит от возраста ребенка и длительности заболевания, о чем свидетельствует отсутствие корреляций между возрастом ребенка, длительностью заболевания, индексами активности БК (PCDAI и SES-CD, CECDAI), СРБ и ФК. Однако, на основании полученных результатов, можно сделать вывод, что отмечается распространение воспалительного процесса при длительности БК более года.

Анализ полученных данных позволил заключить, что клиническая картина не всегда совпадает с эндоскопической активностью у детей с БК и не является достоверным критерием оценки активности заболевания. Часто между клиническими симптомами, лабораторными маркерами воспаления и эндоскопической картиной БК имеется расхождение. Это может частично

объясняться несовершенством клинического индекса PCDAI, в основу которого положено разделение пациентов на подгруппы («обострение» или «ремиссия»). Обнаруженное расхождение является основанием для включения наиболее информативных лабораторных маркеров воспаления, таких как ФК и СРБ в индексы, предназначенные для оценки клинико-лабораторной активности болезни Крона. Отсутствие взаимосвязи гематологических показателей с SES-CD у детей в стадии клинической ремиссии БК, позволяет утверждать, что не существует отдельного гематологического маркера, который бы мог оценить активность и стадию заболевания. Результаты нашей работы позволяют утверждать, что при мониторинге за течением болезни Крона наибольшей точностью среди лабораторных показателей, на которые можно ориентироваться при определении эндоскопической активности болезни Крона, обладает фекальный кальпротектин.

Применив комплекс современных методов исследования, в том числе ФК, ВКЭ, ЗКЛМ, мы получили возможность подробно описать клинико-лабораторные проявления БК у детей, включая, по данным специализированного гастроэнтерологического отделения, частоту отдельных симптомов, клинических форм, эндоскопических и гистологических вариантов. Такие описания в отечественной литературе отсутствуют. Проведенные сопоставления клинических, лабораторных, эндоскопических, гистологических проявлений БК позволили выделить ФК как наиболее информативный показатель активности БК. Эти сопоставления так же подтвердили целесообразность применения таких инвазивных методов, как эндоскопия и биопсия слизистой оболочки толстого кишечника с последующим гистологическим исследованием для диагноза БК и оценки степени ее активности. Выявленное нами «запаздывание» эндоскопической ремиссии после клинического улучшения делает обоснованием продолжение терапии в стадии клинической ремиссии. Мы установили диагностические возможности нового метода визуализации – ЗКЛМ при БК у детей.

Продолжение исследований перспективно в направлении совершенствования метода ЗКЛМ, с целью замены традиционной биопсии.

ВЫВОДЫ

1. У детей группу наибольшего риска по развитию болезни Крона, с учетом половой принадлежности и возраста манифестации заболевания, составляют мальчики в возрасте от 7 до 12 лет. Наиболее частыми клиническими проявлениями в дебюте болезни Крона у детей являются боли в животе (73%), диарея (59%), астения (57%) и снижение массы тела (51%). Среди внекишечных проявлений преобладают поражения суставов (11%).
2. Эндоскопическая картина болезни Крона в детском возрасте отличается распространенностью воспалительного процесса, о чем свидетельствует частота панколита (58%) и тотальных форм заболевания (13%).
3. Активность болезни Крона не зависит от возраста ребенка и длительности заболевания, что основывается на отсутствии взаимосвязи этих параметров с клинико-лабораторными и эндоскопическими критериями активности болезни Крона.
4. Установлена диссоциация между клинико-лабораторными и эндоскопическими проявлениями болезни Крона у детей, наиболее выраженная в стадии клинической ремиссии заболевания.
5. Среди лабораторных показателей наиболее информативным в оценке активности воспалительного процесса при болезни Крона является фекальный кальпротектин. Максимальной диагностической точностью (AUC=0,838) в определении эндоскопического обострения болезни Крона у детей обладает уровень фекального кальпротектина 390 мкг/г с чувствительностью 85,0% и специфичностью 65,6%.
6. Наибольшей диагностической значимостью в определении эндоскопической активности болезни Крона обладает совокупность данных PCDAI и фекального кальпротектина. Полученная модель, включающая в себя эти показатели активности, обладает максимальной

диагностической точностью (AUC=0,838) с чувствительностью 78% и специфичностью 78%.

7. Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии может быть использован как скрининговый для гистологического диагноза и для динамического мониторинга активности болезни Крона с целью оценки эффективности терапии. Чувствительность и специфичность зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в оценке обострения болезни Крона у детей достигает 97% и 63% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех детей, начиная с грудного возраста и до 18 лет, даже при отсутствии кишечного синдрома, но наличии таких неспецифических симптомов, как астения, потеря веса, задержка физического и полового развития, необходимо исключать болезнь Крона.
2. При постановке диагноза «болезнь Крона» и проведении мониторинга активности заболевания, с целью получения представления о состоянии слизистой оболочки всего ЖКТ показано проведение комплексного эндоскопического обследования, включающего илеоколоноскопию, эзофагогастродуоденоскопию и видеокапсульную эндоскопию.
3. Проведение эндоскопического обследования у детей с болезнью Крона с нормальными клинико-лабораторными показателями, показано при повышении уровня фекального кальпротектина более 390 мкг/г.
4. В качестве скринингового метода для определения гистологической активности и дальнейшего динамического мониторинга активности болезни Крона рекомендовано использование зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: «Триада-Х», 1998. - 496 с.
2. Кушнир И.Э. Внекишечные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2007– № 7(1) – С.64–67
3. Лохматов М.М. Внутрипросветноэндоскопические изменения желудочно-кишечного тракта при болезнях органов пищеварения у детей.: Автореф. дис…. док. мед. наук. – Москва, 2008.- 4с.
4. Лохматов М.М., Щербаков П.Л., Шавров А.А. и др. Диагностическая ценность видеокапсульной эндоскопии различных отделов желудочно-кишечного тракта. // Педиатрия/М. - 2008 Том 87№3, С.48-53.
5. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л. Водилова О.В., Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – С.34-36
6. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2001. – 928с.
7. Маржатка З. Эндоскопия пищеварительного тракта: Определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта - М.: Олимпас, 1996. - 136 с.
8. Мацукатова Б.О., Эрдес С.И., Ратникова М.А. Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - Т.19№2. - С.65-69
9. Михайлова З.Ф. Бронхолегочная патология у больных язвенным колитом и болезнью Крона: Автореф. дис…доктора мед.наук. – Москва, 2011. – С.10-15.
10. Румянцев В.Г, Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium medicum. - 2002. –Т. 4 №6. - С.20-23

11. Рязанова О.В. Оксид азота и гемостаз при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Москва.- 2007. – С.92-103
12. Татьянина О.Ф. Неинвазивные критерии оценки активности воспаления у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2008 – 10с.
13. Цимбалова Е.Г. Клинико-лабораторные проявления и критерии активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Автореф.дис…канд.мед.наук – Москва , 2005.- С.91-108
14. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. и др. Клинико-эндоскопически-морфологические диссоциации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника Consilium medicum Ukraina, 2009 - Т.3 №6. - С.25-30.
15. af Björkesten CG., Nieminen U., Turunen U. et al. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease // Scand J Gastroenterol. – 2012. – № 47(5). – P.528-37
16. Annese V., Daperno M., Rutter MD. et al. on behalf of ECCO European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease // Journal of Crohn's and Colitis. – 2013. – Vol.7. – P. 982–1018
17. Aufses A.H. Jr. The history of Crohn's disease // Surg Clin North Am. - 2001. – №81(1). – P.1-11
18. Azzopardi N. Non-Invasive Monitoring of Inflammatory Bowel Disease: Time To Use Newer Tools? // Malta Medical Journal. – 2013. - Vol.25. - P. 36-40.
19. Barton J.R. Fergusson A. Clinical features, morbidity and mortality of Scottish children with inflammatory bowel disease // QJ Med. - 1990. – Vol.277.- P.423-439
20. Becker V., von Delius S., Bajbouj M. et al. Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast

dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time // Gastrointest Endosc. – 2008. - Vol.68. - P.319–323

21. Benitez JM., Meuwis MA., Reenaers C. et al. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring // Gut. – 2013. - Vol. 62(12). - P.1806-16
22. Bing Xia, Crusius JBA., Meuwissen SGM. et al. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies // World Journal of Gastroenterology. - 1998. - Vol.4(5). - P.446-458
23. Bisher A. et al. The role of Esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood IBD: a 7-year study // J Pediatr Gastroenterology Nutr. – 2002. - Vol. 35. - P.636-640
24. Bonjemah V., Mary JV., Jones J. et al. Fecal calprotectin and CRP as biomarkers of endoscopic activity in Crohn's disease: meta-study // Journal of Crohn's and Colitis. – 2012. - Vol.6(1). - P.133
25. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease // Clin Chem. – 2006. - №52(2). - P.171-81
26. Bourreille A., Ignjatovic A., Aabakken L. et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus // Endoscopy. – 2009 - Vol. 41. – P.618–637
27. Brignola C., Campieri M., Bazzocchi G. et al. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease // Gastroenterology. – 1986 - №91(6). – P.1490–4
28. Cabrera-Abreu JC., Davies P., Matek Z. et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic //Arch Dis Child. – 2004. - №89(1). - P.69-71
29. Calvo P., Pablo L. Managing. IBD outside the gut: ocular manifestations // Dig Dis. - 2013. - №31(2). – P.229-32

30. Cannioto Z., Berti I., Martelossi S. et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age // Eur J Pediatr. – 2009. - №168(2). – P.149–55
31. Carbonnel F., Jantchou P., Monnet E. et al. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update // Gastroenterol Clin Biol. – 2009. - Vol. 33(3). - P.145–157
32. Cosnes J., Cattan S., Blain A. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease // Inflamm Bowel Dis. -2002. - №8(4). - P.244-250
33. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. – 2011 Vol.140. – P.1785–1794
34. Crohn B.B., Ginsburg L., Oppengeimer G. Regional ileitis a pathologic and clinical entity: «Landmarark Paper», JAMA – 1932. – P.73.
35. Danese S., Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases // World Journal of Gastroenterology. – 2006. - Vol.12. P.4807-12
36. Danese S., Semeraro S., Papa A. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease // World Journal of Gastroenterology. – 2006. - Vol.11(46). – P.7227-36
37. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD // Gastrointest. Endosc. – 2004. - Vol.60. – P.505-512
38. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S. at al. Fecal calprotectin is a surrogate markers for endoscopic lesions in Inflammatory Bowel Disease // Inflamm Bowel Dis. – 2012. - Vol.18. – P.2218-24
39. Diamanti A., Panetta F., Basso M.S. et al. Diagnostic Work-up of Inflammatory Bowel Disease in Children: The Role of Calprotectin Assay // Inflamm Bowel Dis. – 2010. - Vol.16 (11). – P.1926-1930
40. Dietlind Schleiermacher, Jörg C. Hoffmann. Pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease // Journal of Crohn's and Colitis. – 2007. – Vol.1. – P.61–69

41. Dubcenco E., Jeejeebhoy K.N., Petroniene R. et al. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings // Gastrointest Endosc. – 2005. - Vol.62. – P.538 – 544
42. Dunbar K., Canto M. Confocal endomicroscopy // Curr Opin Gastroenterol. – 2008. - Vol.24. – P.631–637
43. Elliman D.A., Bedford H.E. Measles, mumps and rubella vaccine, autism and inflammatory bowel disease: advising concerned parents // Paediatr Drugs. – 2002. - Vol 4. – P.631–635
44. Ephgrave K. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease // Surg Clin North Am. – 2007. - Vol.87(3). - P.673-680
45. Eric I. Benchimol, Kyle J. Fortinsky B.Sc., Peter Gozdyra M.A. et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends Inflammatory Bowel Diseases // Inflamm Bowel Dis. - 2011. - Vol.17(1). – P.423–439
46. Fagerberg U.L. Fecal calprotectin in Children with special reference to Inflammatory Bowel Disease // Tesis for doctoral degree (Ph.D.). - 2007. P.2-3
47. Fagerberg U.L., Loof L., Merzoug RD. et al. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay // J Pediatr Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 37. P. 468–472
48. Fagerhol M.K., Dale I., Andersson T. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1) // Scand J Haematol. – 1980. – Vol.24. – P.39-398
49. Fairfax B.P., Humburg P., Makino S. et al. Innate immune activity conditions the effect of regulatory variants upon monocyte gene expression // Science. – 2014. - Vol.7 – P.343 - 6175
50. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2007. - Vol.104. P.13780-5

51. Gal E., Geller A., Fraser G. et al. Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI) // Dig Dis Sci. - 2008. - Vol.53. – P.1933–1937
52. Gasparetto M., Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age // Gastroenterol Res Pract. – 2013. - 2013:829040
53. Gert Van Assche et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations // Journal of Crohn's and Colitis. – 2010. - Vol.4. – P. 63–101
54. Gower-Rousseau C., Vasseur F., Fumery M. et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) // Digestive and Liver Disease. – 2013. - Vol.45(2). – P.89–94
55. Gralnek IM., Defranchis R., Seidman E. et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change // Aliment Pharmacol Ther. – 2008. - Vol.27. – P.146–154
56. Greenstain AJ. et al. Perforating and not-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical firms. //Gut. – 1988. - Vol.29. - P.588
57. Griffiths AM., Buller HB.. Inflammatory Bowel Disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker Smith JA, Watkins JB, eds // *Pediatric Gastrointestinal Disease*, (ed 3). Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc. - 2000. – P.613-52
58. Guilfoyle S.M., Denson L.A., Baldassano R.N. et al. Paediatric parenting stress in inflammatory bowel disease: application of the Pediatric Inventory for Parents //Child Care Health Dev. - 2012. - Vol.38(2). – P.273-9
59. Hannauer S.B. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities // Infl amm Bowel Dis. – 2006. - Vol.12(1). – P.3-9

60. Harvay RF., Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity // Lancet. – 1980. - Vol. 1. - P.514
61. Holrsten S. Monitoring Bowel Inflammation Looking // American Journal of Gastroenterology. – 2005. - Vol.97 (1). - P.11-12
62. Iddan G., Meron G., Glukhovsky A. et al. Wireless capsule endoscopy //Nature. - 2000. – №405. – P.417
63. iDdnass A., Van Assche G., Lindsay J. et al. for the European Crohn's Colitis Organisation – ECCO. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management // Journal of Crohn s and Colitis. - 2010. - Vol. 4. - P.28-62
64. Iliffe GD., Owen DA. Rectal biopsy in Crohn's disease // Dig Dis Sci. – 1981. - Vol.26(4). - P.321-4
65. Jellema P., van Tulder M.W., van der Horst H.E. et al. Fecal calprotectin in Children with special reference to Inflammatory Bowel Disease. Tesis for doctoral degree (Ph.D.). – 2007. – P.2-3
66. Jones J., Loftus EV. Jr., Panaccione R. et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. - Vol.6. – P.1218
67. Kantsevoy S.V., Adler D.G., Conway J.D. et al. Confocal laser endomicroscopy // Gastrointest Endosc. – 2009. - Vol.70. – P.197–200
68. Kiesslich R, Goetz M., Neurath M.F. Virtual histology // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2008. - №22. P.883–897
69. Kiesslich R., Goetz M., Neurath M.F. Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2008. - № Vol.18. P.451–466
70. Kirsner J.B. Historical origins of current IBD concepts //World J Gastroenterol. – 2001. - Vol.7. – P.175–184
71. Konikoff M.R., Denson L.A. Role of Fecal Calprotectin as a Biomarker of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease // Inflamm Bowel Dis. – 2006. - Vol.12(6). – P.524-34

72. Kopylov U., Seidman EG. Role of capsule endoscopy Inflammatory Bowel Diseases Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel diseaseRole of capsule endoscopy in inflammatory bowel diseas // World J Gastroenterol. – 2014. - Vol.20(5). – P. 1155–1164
73. Korzenik J.R. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators // J Clin Gastroenterol. – 2005. - Vol.39:S59–S65
74. Kugathasan S., Judd R.H., Hoffmann R.G. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study // J Pediatr. -2003. - Vol.143(4). – P.525-31
75. Lankarani KB., Sivandzadeh GR., Hassanpour S. World J Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review // Gastroenterol. – 2013. - Vol.19(46). – P.8571-9
76. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management // Ann Med. – 2010. - Vol.42. – P.97–114
77. Leighton JA., Shen B., Baron TH. et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease // Gastrointest Endosc. – 2006. - Vol.63. – P.558–65.
78. Levine A., Griffiths AM., Markowitz J., Wilson D. et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease - the Paris Classification // Infl Bowel Dis. – 2011. - Vol.17 – P.1314-1321
79. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 2011. - Vol.140. – P.1817-1826.
80. Loftus J.E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and enviromental influences // Gastroenterol. – 2004. - Vol.126(6). – P. 1504-1517

81. Loonen H.J., Griffiths A.M., Merkus M.P. et al. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index // Pediatr Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol.36(1). - P. 90-5
82. Lu DG., Ji XQ., Liu X., et al. Pulmonary manifestations of Crohn's disease // World J Gastroenterol. – 2014. - №7 - Vol.20(1). – P.133-41
83. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease // Crohn's Colitis. – 2013 - №1. - Vol. 7(10). – P.827-51
84. Mary JY., Modiglamni R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study (GETAID) // Gut. – 1989. - Vol.30(70). – P.983-9
85. Marzano AV., Borghi A., Stadnicki A., Crosti C., Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy // Inflamm Bowel Dis. - 2014 - Vol.20(1). – P.213-27.
86. Mikhailov T.A., Furner S.E. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. // World J Gastroenterol. – 2009. - № 21. - Vol. 15(3). – P.270-279
87. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L. et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. – 2004. – Vol. 10. – P. 135–139
88. Mishkin D.S., Chuttani R., Croffie J. et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy // Gastrointest Endosc. – 2006 - Vol. 63. – P.539 – 545
89. Mulder C.J., D.A.W.M. van der Windt. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care // 240 Colorectal Disease. - 2011 - Vol.13. – P.239–254
90. Nakamura T., Terano A. Capsule endoscopy: past, present, and future // J Gastroenterol. – 2008 - Vol.43. – P.93–99

91. Neumann H., Vieth M., Atreya R. et al. Assessment of Crohn's disease activity by confocal laser endomicroscopy // Inflammatory Bowel Diseases. – 2012. - Vol.18(12) – P.2261–2269
92. Neumann H., Mönkemüller K., Günther C. et al. Advanced Endoscopic Imaging for Diagnosis of Crohn's Disease // Gastroenterology Research and Practice. – 2012. – Vol.2012 (2012), Article ID 301541- P.8
93. Neumann H., Kiesslich R., Wallace MB. et al. Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications // Gastroenterology. – 2010. - Vol.139 (2). – P.388
94. Ng S.C., Tang W., Ching J. et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific crohn's and colitis epidemiology study // Gastroenterology. – 2013. - Vol.145(1). – P.158–165
95. Ng SC., Bernstein CN., Vatn MH. et al. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease // Gut. – 2013. - Vol. 62(4). – P.630–649
96. Nguyen N.Q., Leong R.W. Current application of confocal endomicroscopy in gastrointestinal disorders //J Gastroenterol Hepatol. – 2008. - Vol.23. – P.1483–1491
97. Niv Y., Ilani S., Levi Z. et al. Validation of the Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score): a multicenter prospective study // Endoscopy. – 2012. - Vol.44(1). – P.21-6
98. Noble-Jamieson G., Heuschkel RB., Torrente F. et al. Colitis-associated sclerosing cholangitis in children: A single centre experience // Journal of Crohn s and Colitis. – 2013. - Vol. 7(10). – P.414-8.
99. Olafsdottir E., Aksnes L., Fluge G. et al. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children // Acta Paediatrica. – 2002. - Vol.9. –P.45–50

100. Papa E., Docktor M., Smillie C. et al. Non-Invasive Mapping of the Gastrointestinal Microbiota Identifies Children with Inflammatory Bowel Disease // PLOS Collections. – 2012. – P.29,

101. Papadakis K.A., Lo S.K., Fireman Z. et al. Wireless capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected or known Crohn's disease // Endoscopy. – 2005. - Vol.37. – P.1018—1022

102. Papp M., Norman GL., Altorjay I. et al. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? // World J Gastroenterol.-2007. - №14. - Vol.13(14). – P.2028-36

103. Pikarsky AJ., Gervaz P., Wexner SD. Perianal Crohn disease: a new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention // Arch Surg. – 2002. - Vol.137. – P.774–7

104. Pinsk V., Lemberg D.A., Grewal K. et al. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia // American Journal of Gastroenterology. – 2007. - Vol.102(5). – P.1077–1083

105. Pittet V., Rogler G., Michetti P., Fournier N. et al. Penetrating or stricturing diseases are the major determinants of time to first and repeat resection surgery in Crohn's disease // Digestion. – 2013. - Vol.87(3). – P.212-21.

106. Puga Yung G.L., Fidler M., Albani E. et al. Heat shock protein-derived T-cell epitopes contribute to autoimmune inflammation in pediatric Crohn's disease // PLoS One. – 2009. - Vol.4(11)

107. Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: a unified hypothesis // World J Gastroenterol. – 2012. - Vol.18(15). – P.1708-22

108. Rodríguez-Reyna TS., Martínez-Reyes C., Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease // World J Gastroenterol. – 2009. - Vol.15(44). – P.5517-5524

109. Rojas-Feria M., Castro M., Suárez E. et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the

drugs and the liver // World J Gastroenterol. - 2013 - Vol.19(42). – P.7327-40

110. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. et al. Normalization of faecal calprotectin: A predictor of healing in patients with inflammatory bowel disease // Scand. University Press. – 2004. - № 9. – P.1017-1020

111. Rutgeerts P., Geboes K., Vantrappen G. et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease // Gastroenterology. – 1990. №99. – P.956-963

112. Ryan JD., Silverberg MS., Xu W. et al. Predicting complicated Crohn's disease and surgery: phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. - Vol.38(3). – P.274-83

113. Sandborn WJ., Fazio VW., Feagan BG. et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease // Gastroenterology. – 2003. - Vol.125. – P.1508–30

114. Sartor R.B., Sandborn W.J. Kirsner's Inflammatory Bowel Disease // Saundrs - 2004. - 754 p

115. Sartor RB. Innate immunity in the pathogenesis and therapy of IBD // J Gastroenterol. – 2003. - Vol.38(15). – P.43-7

116. Schappi M. G. et al. The nature of colitis in chronic granulomatous disease. //J Pediatr Gastroenterology Nutr. – 2003. - Vol.36(5). – P.623-31

117. Schoepfer AM., Beglinger C., Straumann A. et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI // Am J Gastroenterol. – 2010. - Vol.105. – P.162–169

118. Schreiber S., Rosenstiel P., Franke A. Genetic etiology of chronic inflammatory bowel disease // Internist (Berl). - 2014 - Vol.55(2). P.156-64

119. Shatsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications // Gut. — 2006. — № 55. — P. 749-53

120. Sipponen T., Karkkainen P., Savilahti E. at al. Correlation of fecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease histological findings //Aliment Pharmacol Ther. – 2008. - №28. – P.1221-9

121. Sipponen T., Savilahti E., Kolho K-L. et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings // Inflamm Bowel Dis. – 2008. - Vol.14. P. 40–46

122. Sostegni R. et al. Review article: Crohn's Disease: monitoring disease activity // Aliment Pharmacol Ther. – 2003 – Vol.17(2). – P.11-17

123. Sostegni R., Daperno M., Scaglione N., Lavagna A. et al. Crohn's disease: monitoring disease activity // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2003. – Vol.17(2). – P.11–17

124. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: definitions and diagnostic // Gut. - 2006. - Vol. 55. (1). - P.1–15

125. Travis S.P.L., Stange E.F., Lemman M. et al. European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management // Gut. - 2006. - Vol. 55.(1). - P. 16–35

126. Turner D., Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis // Curr Gastroenterol Rep. -2007 - №9. – P.475–8

127. Tysk et all. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins // Gut. -1988- №29. – P.990-996

128. Van der Zaag-Loonen HJ. et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2004 - Vol.38(3). – P.302-7

129. Van Hees PA., van Elteren PH., van Lier HJ. et al. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.// Gut. -1980.-Vol. 21. - P.279-86

130. Venkatesh K., Cohen M., Evans C. et al. Feasibility of confocal endomicroscopy in the diagnosis of pediatric gastrointestinal disorders // World J Gastroenterol. – 2009. - Vol.15. – P.2214–2219

131. Vermeire S., Wild G., Kocher K. et al.CARD 15 genetic variation in Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. // American J of Human Genetics. – 2002. - Vol 1(1). - P. 7483

132. Wagner M., Peterson CG., Ridefelt P. at al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing Inflammatory Bowel Disease // World J Gastroenterol. – 2008 - Vol.14. P.5584-9

133. Williams H., Walker D., Orchard T.R. Extraintestinal manifestetions of Inflammotory Bowel Disease// Current Gastroenterology Reports. – 2008 –Vol. 10. – P.597-605