

ВИНОКУРОВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ПРОЦЕССА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С
ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.11. Детская хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор
Потапов Александр Сергеевич

Научный руководитель

доктор медицинских наук
Лохматов Максим Михайлович

**Официальные
оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии имени Ф.Д. Агафонова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федулова Эльвира Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая хирургическим отделением Российской детской клинической больницы – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Щербакова Ольга Вячеславовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан «___»_____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника – эта группа иммунопатологических заболеваний, включающих болезнь Крона, язвенный колит и неклассифицируемый колит, характеризующаяся воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта с хроническим прогрессирующим течением и развитием системных и внекишечных осложнений (Князев О.В., 2020). Особенностью язвенного колита является поражение только толстой кишки, распространяющееся от прямой кишки в проксимальном направлении, при этом преимущественно поражается только слизистая оболочка.

В последние десятилетия заболеваемость язвенным колитом растет, особенно у детей раннего возраста (Wilson D.C., 2017). Согласно последним данным, заболеваемость язвенным колитом в Северной Америке 37 на 100 тысяч населения, в Европе – 24,3 на 100 тысяч населения. Распространенность язвенного колита в Европе – 500 на 100 тысяч населения, а в Северной Америке составляет 238 случаев на 100 тысяч населения (Князев О.В., 2020). Значительно меньшее число эпидемиологических исследований посвящено ВЗК у детей. Примерно в 30% случаев воспалительные заболевания кишечника диагностируются у детей и подростков (Fuller M.K., 2019; Oliveira S.B., 2017)

Язвенный колит может дебютировать в любом возрасте, при этом «отмечено, что чем младше ребенок, тем отмечается более высокая степень активности заболевания с развитием тяжелых осложненных форм» (Oliveira S.B., 2017)

Поздняя диагностика приводит к увеличению количества рецидивов, тяжелых и осложненных форм заболевания, что повышает частоту обширных оперативных вмешательств и инвалидизацию больных молодого возраста. Вышеперечисленное обуславливает необходимость ранней диагностики язвенного колита с последующим наблюдением пациентов в динамике для оценки состояния и своевременной коррекции терапии.

До сих пор «не существует диагностических критериев язвенного колита. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинико-лабораторных показателей, типичных эндоскопических и морфологических изменений» (Maaser C., 2019).

«Золотым стандартом» в диагностике язвенного колита являются эндоскопические методы диагностики, а именно илеоколоноскопия с биопсией, позволяющие оценить степень активности воспалительного процесса, определить локализацию и протяженность поражения. Однако илеоколоноскопия имеет ряд ограничений, являясь инвазивным методом исследования, она противопоказана при тяжелом течении язвенного колита, так как повышает риск развития кровотечений или перфораций, при спаечном процессе, при недостаточной подготовке пациентов, а при воспалительном или рубцовом сужении кишки невозможно провести полноценную эндоскопическую оценку, также илеоколоноскопия является дорогостоящим методом исследования, который в педиатрической практике требует госпитализации в стационар и применения анестезии (Dilillo D., 2019; Maaser C., 2019).

В связи с этим в мировой литературе все чаще стали уделять внимание неинвазивным методам диагностики, которые просты и доступны во врачебной практике. Особое внимание уделяется лабораторным показателям воспаления, ультразвуковой диагностике и МРТ-методам (Dilillo D., 2019). Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика толстой кишки является информативным методом исследования, не требующая специальной подготовки, что крайне актуально в детской практике.

Степень разработанности темы исследования

Для оценки воспалительной активности язвенного колита используются стандартные лабораторные показатели, такие как количество тромбоцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина и альбумина, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок (Oliveira S.B., 2017). «Уровень

фекального кальпротектина, как неспецифический маркер воспаления в кишечнике» (Matowicka-Karna J., 2016), достаточно широко применяется у больных с ВЗК. В настоящее время продолжается поиск неинвазивных диагностических тестов для оценки воспалительной активности язвенного колита у детей (Nakarai A., 2018).

Для оценки активности воспалительного процесса разработан индекс неинвазивной диагностики заживления слизистой при болезни Крона, включающий клинические и лабораторные показатели (Cozijnsen M.A., 2020). Для детей с язвенным колитом данный индекс не применим. При оптимизации индекса с помощью неинвазивных клинических и лабораторных данных можно прогнозировать состояние слизистой у детей с язвенным колитом.

Все чаще в мировой литературе особое внимание уделяется магнитно-резонансной томографии (МР-энтерографии), которая является неинвазивным методом диагностики, при помощи которого можно оценить толщину стенок кишечника, выявить фиброзные изменения в области кишечной стриктуры, без ионизирующего излучения. Учитывая, что при язвенном колите поражается преимущественно слизистая оболочка толстого кишечника, а МР-энтерография является дорогостоящим, труднодоступным, требующим предварительной подготовки с введением контрастного препарата, а в детском возрасте часто с применением седации, данный метод диагностики не может быть рекомендован как рутинный, для оценки активности воспалительного процесса и оценки эффективности проводимой терапии при язвенном колите у детей (Schooler G.R., 2019).

Ультразвуковое исследование брюшной полости у детей является неинвазивным методом исследования, который не требует применения наркоза и хорошо переносится пациентами, что крайне актуально в детской практике (Gamboa H.E., 2020). С помощью ультразвуковой диагностики можно получить данные о наличии распространенности воспалительного процесса, локализации поражения, толщине кишечной стенки, наличии кровотока в кишечной стенке, определении локализации и протяженности зон стеноза и супрастенотических расширений, выраженности реакции внутрибрюшного жира и гаустрации, наличии внекишечных проявлений. Однако существуют ограничения трансабдоминального УЗИ при оценке прямой кишки, из-за ее анатомического расположения. Во взрослой практике для осмотра левосторонних отделов толстой кишки использует современный метод диагностики – эндоскопическая ультрасонография, сочетающая в себе эндоскопические и ультразвуковые методы диагностики (Пыков М.И., 2020). Эндоскопическая ультрасонография, позволяет проводить одномоментный осмотр слизистой оболочки и нижележащих слоев стенки кишки, оценивать толщину и выраженность кровотока в кишечной стенке. Данный метод исследования хорошо зарекомендовал себя в диагностике хронического и острого панкреатита, в том числе и у детей, однако существуют немногочисленные публикации применения эндоскопической ультрасонографии при язвенном колите у взрослых, а публикации применения эндоскопической ультрасонографии при язвенном колите у детей, как в России, так и за рубежом, отсутствуют, что требует дальнейших исследований в данной области.

Ведение детей с язвенным колитом предполагает использование различных методов терапии, направленных на достижение и поддержание ремиссии. Варианты лечения включают 5-аминосалициловую кислоту, глюкокортикостероиды, тиопурины и биологические препараты, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли, анти-интегрины. Для оценки реакции на лечение пациенты нуждаются в динамическом обследовании. Международной организацией по изучению ВЗК была разработана программа «Лечение до цели», согласно которой существует три терапевтические цели (краткосрочная, среднесрочная, долгосрочная). Результатом краткосрочной цели является достижение клинической ремиссии, среднесрочной целью является нормализация лабораторных показателей, долгосрочная цель – это достижение эндоскопической ремиссии (Turner D., 2021).

Достижение долгосрочной цели связано с благоприятными исходами у пациентов с язвенным колитом. Это включает в себя длительную клиническую ремиссию, уменьшение вероятности операций,

меньшее количество госпитализаций и улучшение качества жизни.

Таким образом, целью лечения язвенного колита является достижение заживления кишечника, а не купирование клинических симптомов. Однако в настоящее время не существует единого мнения на счет способов оценки активности язвенного колита и методов исследования эффективности терапии у детей. Разработка новых неинвазивных способов диагностики и мониторинга активности язвенного колита является актуальной и перспективной. Однако, неинвазивная диагностика, в педиатрии, недостаточно изучена, а работы по сравнению клинических, лабораторных, эндоскопических, морфологических и ультразвуковых критериев среди детей с язвенным колитом вовсе отсутствуют. Вышеперечисленное доказывает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Цель исследования

Определение диагностических возможностей ультразвукового исследования толстой кишки и разработка индекса неинвазивной диагностики заживления слизистой оболочки (MINIяк) при язвенном колите у детей для оценки активности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии.

Задачи исследования

1. Определить взаимосвязь показателей клинической, эндоскопической и морфологической активности язвенного колита у детей.
2. Разработать индекс неинвазивной диагностики заживления слизистой при язвенном колите у детей на основе клинко-лабораторных параметров.
3. Сопоставить результаты эндосонографии, трансабдоминальной ультразвуковой диагностики толстой кишки с клинко-лабораторными, эндоскопическими и морфологическими данными на основании балльных оценок при язвенном колите у детей.
4. Сравнить результаты трансабдоминального ультразвукового исследования и эндосонографии дистальных отделов толстой кишки при язвенном колите и у здоровых детей.
5. Оценить эффективность применения различных препаратов у детей с язвенным колитом на основе клинко-лабораторных, ультразвуковых, эндоскопических и морфологических методов исследования.
6. Разработать алгоритм наблюдения пациентов с язвенным колитом, включающий неинвазивные и малоинвазивные методы диагностики, для динамического наблюдения и оценки эффективности терапии.

Научная новизна

Впервые в педиатрии разработан индекс неинвазивной диагностики заживления слизистой при язвенном колите у детей, включающий количество тромбоцитов, уровень фекального кальпротектина, консистенцию стула и наличие крови в стуле.

Впервые у детей определена информативность эндоскопической ультрасонографии и трансабдоминального ультразвукового исследования толстой кишки для оценки активности воспалительного процесса при язвенном колите.

Впервые проведено сопоставление неинвазивного индекса заживления слизистой с данными эндосонографии и трансабдоминального ультразвукового исследования толстой кишки у детей с язвенным колитом, что позволило оптимизировать показания для проведения инвазивных и малоинвазивных эндоскопических исследований.

Впервые в педиатрии проведена оценка эффективности терапии язвенного колита у детей на основании разработанного алгоритма обследований.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования были определены основные маркеры активности ЯК у детей в зависимости от степени клинической, эндоскопической и морфологической активности язвенного колита.

Установлена роль ультразвуковой диагностики и эндоскопической ультрасонографии в

диагностике воспалительной активности язвенного колита у детей.

Определена высокая диагностическая эффективность разработанной математической модели для оценки динамики заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

Доказана высокая эффективность и безопасность применения Ведолизумаба у детей с язвенным колитом.

Установлена роль неинвазивного индекса заживления слизистой в определении показаний к проведению инвазивных и малоинвазивных исследований у пациентов с несоответствием клинико-лабораторных признаков активности заболевания.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения гастроэнтерологии обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», гастроэнтерологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы», методические материалы кафедры педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Методология и методы исследования

Во время выполнения работы проводился анализ литературы, изучались современные методы и критерии диагностики активности ЯК, а также новые неинвазивные методы исследования язвенного колита у детей.

В диссертационное исследование было включено 320 детей с диагнозом ЯК, который был установлен на основании клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с клиническими рекомендациями «Язвенный колит у детей».

Оценка медицинской документации проводилась за период 6 лет, с учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов.

I группа (ретроспективная часть исследования) включала 200 пациентов, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2018 года по август 2021 года в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев.

II группа (проспективная часть исследования) включала 120 пациентов в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев в период с сентября 2021 года по декабрь 2023 года. 104 ребенка были оценены в динамике через 6 месяцев.

Контрольная группа состояла из 10 здоровых детей, проходивших обследование в Консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Анализ полученных данных проводился с использованием современных статистических методов, которые включали в себя описательную статистику, оценку статистической значимости, ROC-анализ, корреляционный анализ. При построении математической модели оценки динамики заболевания и эффективности терапии при язвенном колите у детей использовался метод бинарной логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика толстой кишки при язвенном колите у детей показала высокую информативность в диагностике воспалительной активности, что позволяет определить показания к проведению инвазивных и малоинвазивных эндоскопических исследований.

2. Эндоскопическая ультрасонография позволяет измерить толщину кишечной стенки, степень выраженности кровотока, в том числе в прямой кишке, что существенно увеличивает информативность обычной эндоскопии при оценке состояния пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и делает эндоскопическую ультрасонографию перспективным методом в диагностике.

3. Математическая модель и индекс MINЯк, разработанные на основании проведенного обследования позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью оценить эндоскопическую активность и эффективность проводимой терапии при язвенном колите у детей.

4. Применение Ведолизумаба оказалось безопасным и эффективным, сопровождалось снижением клиничко-лабораторной, эндоскопической и морфологической активности язвенного колита при неэффективности терапии анти-ФНО.

Степень достоверности результатов

Диагностика ЯК основывается на современных стандартизированных подходах, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе. Результаты настоящего исследования соответствуют цели и поставленным задачам, подтверждаются достаточным числом пациентов в группе.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными. Обработка и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных статистических методов анализа.

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения - важные вопросы детского здоровья» (08.09.2022), 29 Российской гастроэнтерологической неделе (27.09.2022), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (26.10.2022); XXX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (14.03.2023); 24-я Российской научной конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» (под эгидой Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Диреал» и Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов) (19.05.2023); Научно-практической конференции в рамках Четвертого Всероссийского Педиатрического Форума с международным участием (15.05–19.05.2023); V Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (14.09.2023); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (20.09.2023–22.09.2023); XII Общероссийской конференции Flores Vitae (11.09.2023); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (16.11.2023); Международной XVIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (23.11.2023–24.11.2023); XX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (23.11.2023–24.11.2023); V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения академика Митрофана Яковлевича Студеникина (06.12.2023); XXXI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (13.03.2024).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из которых 6 статей, в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов, 4 тезиса.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в анализе отечественной и международной литературы, определении цели и задач исследования, разработке плана и дизайна исследования, ведении пациентов, статистической обработке медицинской документации, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 185 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 96 таблицами, 65 рисунками и 3 клиническими примерами. Список использованной литературы включает 133 источника: 17 отечественных и 116 зарубежных.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 10 от 19.11.2019 г).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач Российской Федерации, д. м. н., профессор А.П. Фисенко.) в специализированном гастроэнтерологическом отделении (заведующий отделением – д. м. н., профессор А.С. Потапов), при участии отделения ультразвуковой диагностики (и. о. заведующей отделением – Д. В. Хазыкова), отделения эндоскопических исследований (заведующий отделением – д. м. н. М. М. Лохматов), централизованной клиничко-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – д.м.н. Е.Л. Семикина), патологоанатомического отделения (заведующий отделением – К. А. Куликов).

Согласно дизайну, в исследование включено 330 детей (Рисунок 1).

I группа (ретроспективная часть исследования) включала 200 пациентов, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2018 года по август 2021 года в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом язвенный колит.

II группа (проспективная часть исследования) включала 120 пациентов в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом язвенный колит в период с сентября 2021 года по декабрь 2023 года. 104 ребенка были оценены в динамике через 6 месяцев.

Контрольная группа составила 10 здоровых детей, проходивших обследование в Консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Диагноз язвенный колит был установлен на основании критериев ESPGAN, а также в соответствии с клиническими рекомендациями «Язвенный колит у детей».

Оценка локализации поражения проводилась в соответствии с Монреальской классификацией.

Илеоколоноскопия проводилась с помощью видеоэндоскопической системы Olympus EVIS EXERA III (Япония), эндоскопическая ультрасонография выполнялась с использованием видеосистемы Pentax EPK-i7010 (Япония), ультразвукового сканера Hitachi Aloka Noblus, ультразвукового эндоскопа с радиальным датчиком EG-3670URK с частотой 10 МГц. Оба исследования были проведены под наркозом в отделении эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика проводилась с использованием аппарата General Electric Voluson E8 (Австралия), с линейным датчиком 11I с частотой 10 МГц в отделении ультразвуковой диагностики.

Морфологическое исследование проводилось с помощью микроскопа Nikon ECLIPSE Ni (Япония) в патологоанатомическом отделении.

Клинический анализ крови проводился у детей натощак с помощью автоматического анализатора крови Sysmex XN 1000 (Япония) методом проточной гемоцитометрии. Для определения СОЭ с помощью аналога метода Вестергрена использовался автоматический анализатор Roller Alifax (Италия). Автоматический анализатор BC UniCel 800 (США) служил для исследования биохимических маркеров.

Исследование фекального кальпротектина проводилось иммунохроматографическим методом с помощью технологии Quantum Blue, Buhlmann (Швейцария) в централизованной клинико-диагностической лаборатории и лаборатории экспериментальной иммунологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Для оценки клинической активности ЯК у детей применялся педиатрический индекс активности язвенного колита – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). С помощью индекса оценивались: боль в животе, количество дефекаций за сутки, консистенция стула, наличие примеси крови в стуле, количество ночных дефекаций, общее самочувствие пациента. Количество баллов до 10 – оценивается как ремиссия, 11–34 баллов – как низкая степень активности, 35–64 баллов – умеренная степень активности, свыше 65 баллов – высокая степень активности.

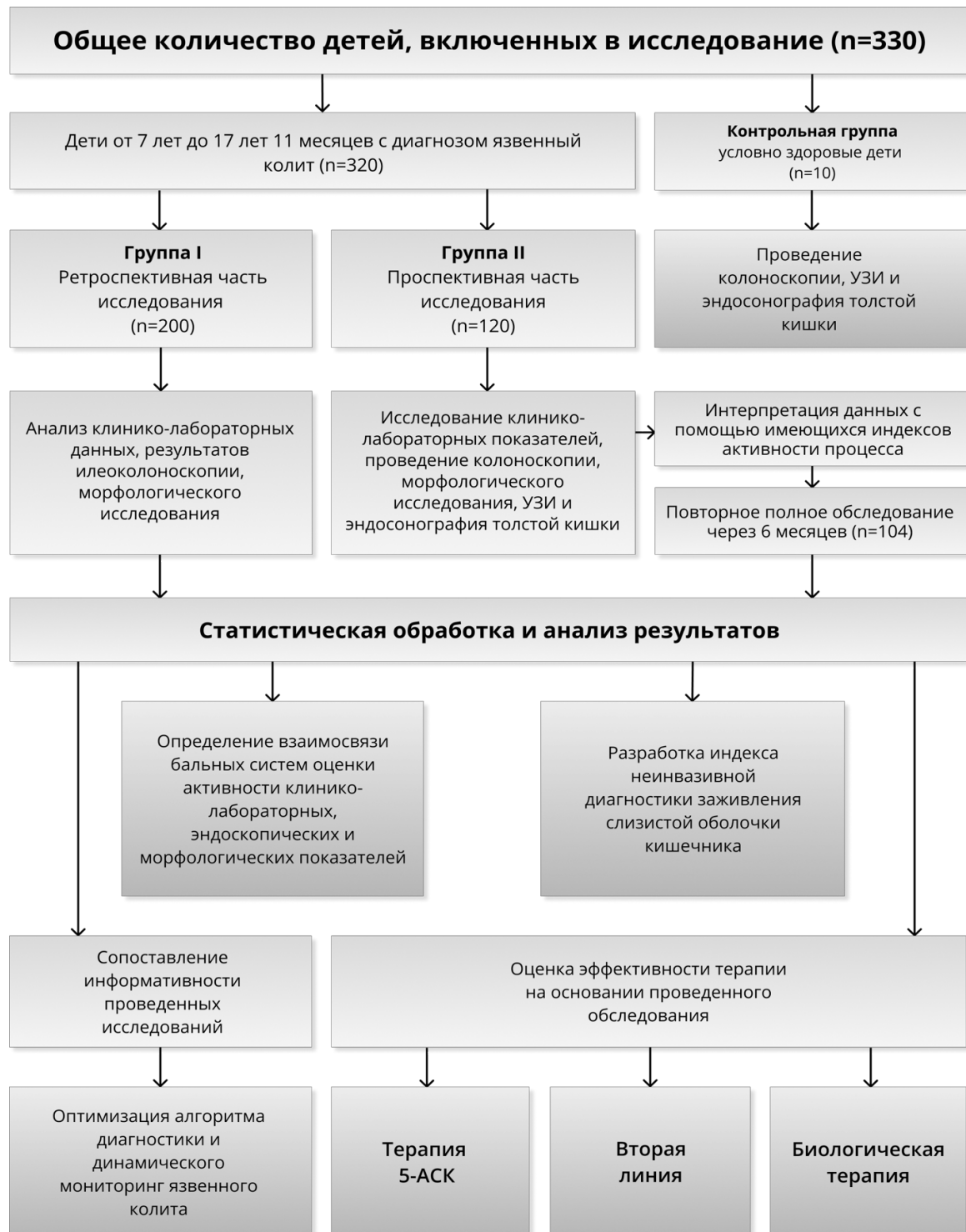


Рисунок 1. Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование.

Для оценки эндоскопической активности ЯК у детей использовался эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS). Использовались следующие критерии: 0–2 балла – наличие эрозий и язв, 1–4 балла – кровотечения, 0–2 балла степень выраженности сосудистого рисунка. Оценивался наиболее пораженный сегмент толстой кишки. Критерии оценки UCEIS: ремиссия – 0-1 балл, минимальная активность – 2-4 балла, умеренная активность – 5-6 баллов, высокая активность – 7-8 баллов.

Для оценки морфологической активности ЯК использовали индекс морфологической активности Nancy (NHI). Индекс NHI включает в себя 3 гистологических элемента, которые определяют 5 степеней активности заболевания: степень 0 – отсутствие значимого гистологического заболевания, степень 1 – хроническая воспалительная инфильтрация, без острых воспалительных инфильтратов, степень 2 – незначительно активная болезнь, степень 3 – умеренно активная болезнь, степень 4 – тяжелая активная болезнь». Забор биопсийного материала из толстой кишки проводили во время проведения илеоколоноскопии. Материал фиксировали формалине с изготовлением парафиновых блоков. Гистологические препараты окрашивались толуидиновым синим, гематоксилином и эозином.

Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика проводилась утром натощак, без перорального введения контрастного вещества. При проведении ультразвуковой диагностики толстой кишки оценивалась слизистая оболочка (гипоэхогенный слой), подслизистая оболочка (слой повышенной эхогенности), мышечная оболочка (гипоэхогенный слой), серозная оболочка (слой повышенной эхогенности). Воспалительная активность в стенке толстой кишки определялось по уровню кровотока с использованием режима цветового доплеровского картирования. Для оценки мезентериальных лимфатических узлов использовались данные, по которым узлы, имеющие длину более 10 мм, считались увеличенными.

Все пациенты, включенные в исследование были разведены на 5 групп: в I группе пациенты получали 5-аминосалициловую кислоту (8,7% больных); во II группе – 5-аминосалициловую кислоту, гормональную и цитостатическую терапию (48,1% больных); в III группе – Ингибитор ФНО-альфа (Адалимумаб) (7,7% больных); в IV группе – Ингибитор ФНО-альфа (Инфликсимаб) (21,1% больных); в V группе – Иммуносупрессивное биологическое средство с селективным воздействием на кишечник (Ведолизумаб) (14,4% больных).

Терапию назначали согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Язвенный колит у детей» 5-АСК из расчета от 60 до 80 мг/кг/сутки, в том числе применялись ректальные формы 5-АСК в дозе 25 мг/кг/сутки (до 1 г/сутки); гормональная терапия из расчета 1 мг/кг со снижением в течение 11 недель, до полной отмены; иммуносупрессивная терапия из расчета 1-2 мг/кг; Ингибитор ФНО-альфа (Адалимумаб) при весе < 40 кг по схеме 80/40 мг 1 раз в 2 недели, при весе >40 кг – 160/80/40 мг 1 раз в 2 недели; Ингибитор ФНО-альфа (Инфликсимаб) 5–10 мг/кг по схеме 0/2/6– недель; иммуносупрессивное биологическое средство с селективным воздействием на кишечник (Ведолизумаб) – из расчета 10 мг/кг по схеме 0/2/6-8 недель. Через 6 месяцев от начала терапии дети были оценены в динамике.

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия); IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Software, США),

Оценивалось соответствие нормальному вероятностного распределения количественных показатели с помощью критериев: Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для описания показателя, имеющего нормальное вероятностное распределение, использовались следующие параметры: средняя величина (M) и стандартное отклонений (SD), нижняя и верхняя границы 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ).

Для описания показателя с произвольным вероятностным распределением, использовались параметры: медиана (Me), нижний квартиль Q1, верхний квартиль Q3.

Для описания качественных (категориальных) показателей использовались: абсолютные значения,

процентные доли.

Для сравнения двух групп по нормально распределенному количественному показателю применялся t-критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий). При ином вероятностном распределении показателя применялся U-критерий Манна – Уитни. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Для сравнения трех и более групп по нормально распределенному количественному показателю использовался однофакторный дисперсионный анализ. Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

При анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали процентные доли на основе критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). С помощью теста МакНемара сравнивали бинарные показатели, характеризующие две связанные совокупности.

С помощью метода анализа ROC-кривых оценивалась диагностическая значимость количественных признаков при прогнозировании определенного исхода. При этом разделяющее значение количественного признака в точке cut-off соответствовало максимальному значению индекса Юдена.

При помощи метода логистической регрессии проводилось построение прогностической модели вероятности определенного исхода. Коэффициент R^2 Найджелкерка служил мерой определенности той части дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь балльных систем клинической, эндоскопической и морфологической активности язвенного колита

По данным проведенного анализа было выявлено, что при нарастании клинической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) нарастание эндоскопической активности язвенного колита.

Для оценки взаимосвязи между индексом PUCAI и UCEIS был проведен корреляционный анализ, выявлена заметная теснота прямой связи ($R_s 0,572$, $p < 0,001$). Полученный результат доказывает, что клиническая картина недостаточно отражает состояние слизистой оболочки толстой кишки.

В ходе исследования проведен сравнительный анализ зависимости индекса PUCAI от индекса Nancy было выявлено, что при увеличении клинической активности язвенного колита отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) нарастание морфологической активности язвенного колита.

Для оценки взаимосвязи между индексом PUCAI и Nancy был проведен корреляционный анализ, установлена умеренной тесноты прямая связь ($R_s 0,367$, $p < 0,001$), что доказывает, что клиническая картина не полностью отражает заживление слизистой оболочки толстой кишки.

По данным проведенного анализа было выявлено, что при нарастании эндоскопической активности заболевания отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение морфологической активности язвенного колита.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи индекса Nancy и индекса UCEIS, выявлена заметная теснота прямой связи ($R_s 0,589$, $p < 0,001$). Полученный результат доказывает, что морфологическая картина недостаточно отражает состояние слизистой оболочки толстой кишки.

Разработка индекса заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей

Разработка индекса заживления слизистой оболочки проводилась при анализе данных ретроспективного исследования, которое включало 200 детей с установленным диагнозом язвенный колит.

Всем детям по показаниям проведена илеоколоноскопия с определением эндоскопического

индекса UCEIS (минимальный балл 0, максимальный 7 баллов).

В ходе исследования были проанализированы результаты общего и биохимического анализов крови, фекального кальпротектина, а также оценены объективные клинические критерии пациентов.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи клинико-лабораторных показателей пациента с индексом эндоскопической активности UCEIS. В процессе анализа с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена были выбраны статистически значимые ($p < 0,05$) с высокой теснотой связи по шкале Чеддока лабораторные показатели, а также клинические критерии с существенными различиями ($p < 0,001$), рассчитанные с помощью Критерия Краскела – Уоллиса.

Среди лабораторных показателей статистически значимые изменения ($p < 0,05$) имели тромбоциты ($R_s 0,899$, $p < 0,001$), фекальный кальпротектин ($R_s 0,746$, $p < 0,001$), а среди клинических критериев – наличие крови в стуле, консистенция стула.

С целью оптимизации расчетов и фактического отсутствия клинико-лабораторной ремиссии язвенного колита у обследуемой когорты детей распределение уровней эндоскопической активности по индексу UCEIS было проведено следующим образом: индекс UCEIS 0–2 балла – легкая активность (59 детей), 3–5 балла – умеренная активность (120 детей), 6–8 баллов – высокая степень активности (21 ребенок).

Для определения пороговых значений уровня тромбоцитов и фекального кальпротектина был проведен ROC-анализ. В результате проведенного анализа были выявлены пороговые значения тромбоцитов и фекального кальпротектина для соответствующего уровня эндоскопической активности ЯК (Таблица 1).

Таблица 1 – Пороговые значения тромбоцитов и фекального кальпротектина в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита.

Показатель	UCEIS 0-2	UCEIS 3-5	UCEIS 6-8
Тромбоциты, $10^9/л$	≤ 353	354-506	≥ 507
Фекальный кальпротектин, мкг/г	≤ 401	402-1109	≥ 1110
<i>Примечание</i> – В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)			

Проведен анализ зависимости наличия крови в стуле от эндоскопической активности язвенного колита. По данным проведенного анализа, было установлено, что при увеличении эндоскопической активности заболевания отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества крови в стуле. Также была исследована зависимость консистенции стула от эндоскопической активности язвенного колита. Было доказано, что при увеличении эндоскопической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) изменение консистенции стула.

Таким образом, были выявлены статистически значимые корреляционные связи между выбранными показателями и уровнем эндоскопической активности язвенного колита, были определены и обоснованы референсные значения выбранных лабораторных показателей.

Итоги проведенных расчетов и балльная шкала индекса заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей представлена в Таблице 2.

Степени активности по индексу $MINI_{ЯК}$: 0-2 балла – ремиссия\легкая активность ЯК, 3-5 баллов – умеренная активность ЯК, 6-8 баллов – высокая активность ЯК. Минимальная сумма баллов 0, максимальная 8.

С целью оценки качества и диагностической эффективности прогностической модели индекса $MINI_{ЯК}$ нами был проведен анализ значения индекса $MINI_{ЯК}$ в зависимости от индекса UCEIS, полученного после проведения эндоскопического исследования.

При оценке зависимости вероятности выявления $UCEIS \geq 0-2$ от индекса $MINI_{ЯК}$ с помощью ROC-анализа получена кривая, представленная на Рисунке 2.

Таблица 2 – Балльная шкала индекса заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей (индекс $MINI_{як}$)

Показатели	Описание	Баллы
Тромбоциты, $10^9/л$	≤ 353	0
	354-507	1
	≥ 508	2
Фекальный кальпротектин, мкг/г	≤ 401	0
	402-1109	1
	≥ 1110	2
Кровь в стуле	Нет	0
	< 50%	1
	$\geq 50\%$	2
Консистенция стула	Оформленный	0
	Кашицеобразный	1
	Жидкий	2

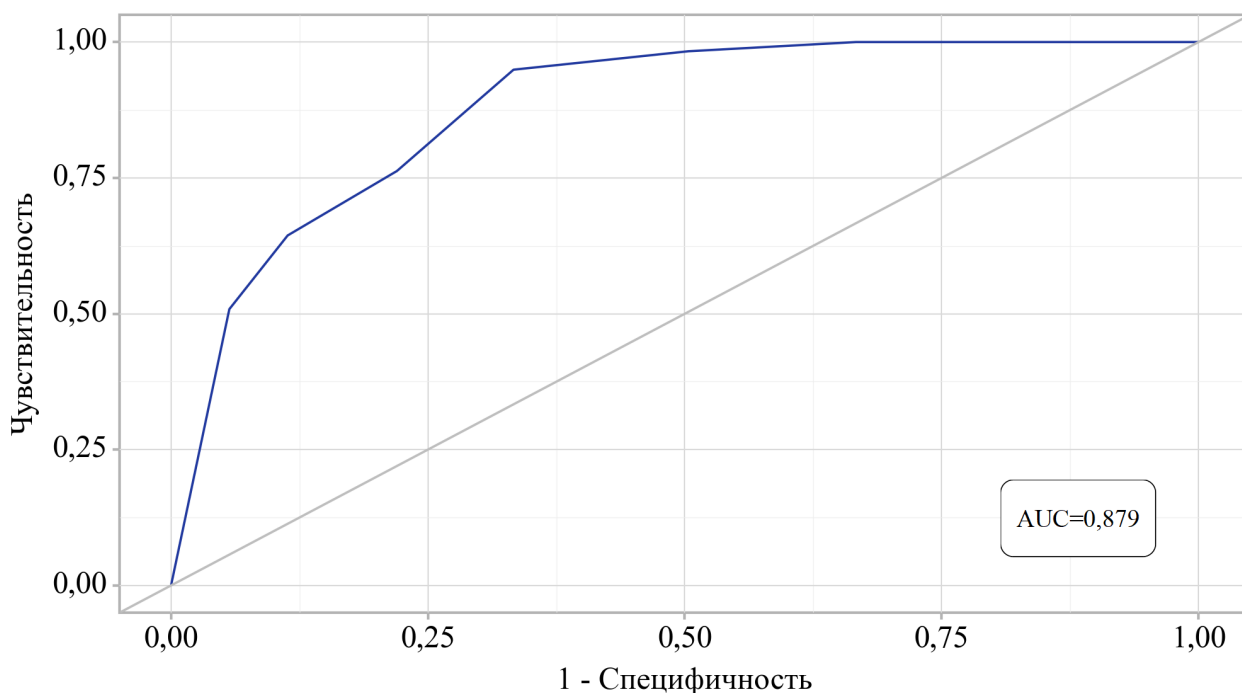


Рисунок 2 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности выявления $UCEIS \geq 0-2$ от индекса $MINI_{як}$

Площадь под ROC-кривой составила $0,879 \pm 0,024$ с 95% ДИ: 0,832 – 0,925. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение индекса $MINI_{як}$ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3. Вероятность выявления ремиссии/низкой активности $UCEIS$ прогнозировалось при значении индекса $MINI_{як}$ ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 76,3% и 73,8%, соответственно (Рисунок 3).

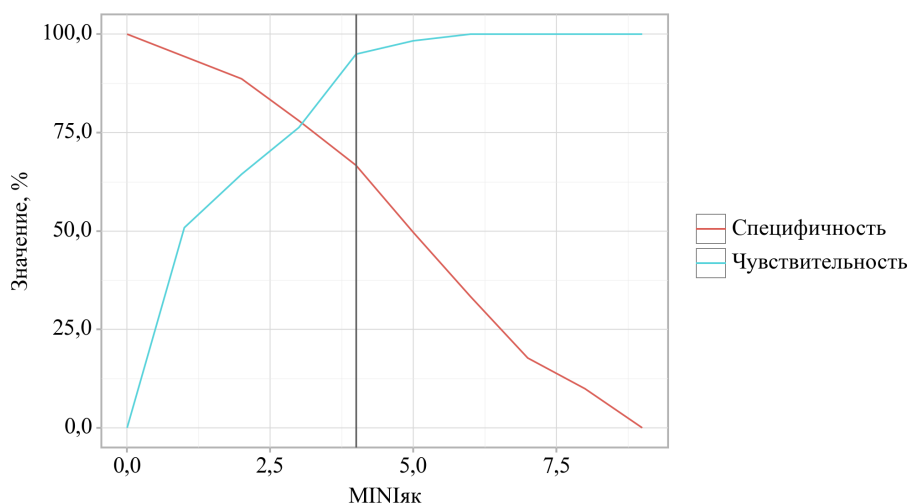


Рисунок 3 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений индекса MINI_{як}

Взаимосвязь клинической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

В ходе проведенного исследования, при сравнении толщины кишечной стенки в разных отделах толстой кишки, полученной методом трансабдоминального УЗИ, в зависимости от степени активности PUCAI, были установлены статистически значимые различия для каждого из отделов кишечника ($p = 0,025$, $p = 0,009$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Было доказано, что при нарастании клинической активности язвенного колита увеличивалась толщина кишечной стенки по данным трансабдоминальной ультразвуковой диагностики.

Следует отметить, что в левых отделах толстой кишки отмечались наиболее значимые изменения.

При исследовании была проведена оценка зависимости кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от клинического индекса PUCAI. В результате оценки индекса PUCAI в зависимости от наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ, было установлено, что при увеличении толщины кишечной стенки усиливается кровоток ($p < 0,001$).

Проведена оценка зависимости толщины кишечной стенки при эндоскопической ультрасонографии от клинического индекса PUCAI. По результатам исследования при сравнении толщины сигмовидной и прямой кишки, полученных методом эндоскопической ультрасонографии, в зависимости от степени активности PUCAI, были выявлены существенные различия для каждого из отделов кишечника ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки по данным эндоскопической ультрасонографии и индекса клинической активности PUCAI ($R_s 0,636$, $p < 0,001$; $R_s 0,695$, $p < 0,001$) показал высокую информативность эндоскопической ультрасонографии в дистальных отделах толстой кишки. Было доказано, что при нарастании клинической активности язвенного колита толщина кишечной стенки увеличивалась.

В процессе работы также оценивалась зависимость кровотока в кишечной стенке при эндоскопической ультрасонографии от клинического индекса PUCAI. В результаты исследования при сравнении наличия кровотока в стенках сигмовидной и прямой кишки, полученных методом эндоскопической ультрасонографии, в зависимости от степени активности PUCAI, было отмечено, что при увеличении индекса PUCAI отмечалось появление кровотока в кишечной стенке в каждом из отделов кишечника ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, было установлено, что при увеличении клинической активности язвенного колита увеличивается толщина кишечной стенки.

При трансабдоминальной ультразвуковой диагностике информативность утолщения кишечной стенки отмечалась в дистальных отделах толстой кишки, наиболее значимые корреляционные взаимосвязи были выявлены в сигмовидной кишке. Во время эндоскопической ультрасонографии наиболее значимые корреляционные взаимосвязи отмечались в прямой кишке.

Стоит отметить, что результаты эндоскопической ультрасонографии в прямой кишке превосходили информативность трансабдоминальной ультразвуковой диагностики в сигмовидной кишке. Также было выявлено, что увеличение клинической активности язвенного колита сопровождалось появлением кровотока в кишечной стенке, как при трансабдоминальном УЗИ, так и при эндоскопической ультрасонографии.

Взаимосвязь эндоскопической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

В ходе исследования, при сравнении толщины различных разделов толстой кишки, полученных методом трансабдоминального УЗИ, в зависимости от степени активности UCEIS, было выявлено, что при нарастании эндоскопической активности увеличивается толщина кишечной стенки при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике в каждом отделе толстой кишки ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки различных разделов толстой кишки, полученных методом трансабдоминального УЗИ и индекса UCEIS. В результате исследования было отмечено, что при нарастании эндоскопической активности язвенного колита увеличивается толщина кишечной стенки по данным трансабдоминальной ультразвуковой диагностики. Наиболее значимые изменения отмечались в левых отделах толстой кишки.

Также проанализировано наличие кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ в зависимости от степени эндоскопической активности UCEIS. В результате оценки индекса UCEIS в зависимости от наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ, было отмечено появление кровотока в кишечной стенке при увеличении эндоскопической активности язвенного колита ($p < 0,001$).

При сравнении толщины сигмовидной и прямой кишки, полученной методом эндоскопической ультрасонографии в зависимости от степени активности UCEIS, было выявлено утолщение кишечной стенки сигмовидной кишки при увеличении эндоскопической активности язвенного колита ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки в сигмовидной и прямой кишке, полученных методом эндоскопической ультрасонографии и индекса UCEIS ($R_s 0,738$, $p < 0,001$; $R_s 0,818$, $p < 0,001$), показал высокую информативность в дистальных отделах толстой кишки. Доказано, что при нарастании эндоскопической активности язвенного колита толщина кишечной стенки увеличивалась.

Проанализировано наличие кровотока в кишечной стенке по данным ЭндоУЗИ в зависимости от степени активности UCEIS. При сравнении наличия кровотока в стенках сигмовидной и прямой кишки, полученных методом ЭндоУЗИ, в зависимости от степени активности UCEIS, было выявлено появление кровотока в кишечной стенке при увеличении эндоскопической активности язвенного колита в каждом отделе кишечника ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, при сравнении трансабдоминальной ультразвуковой диагностики, эндоскопической ультрасонографии с эндоскопическим индексом UCEIS, отмечалось статистически значимое увеличение толщины кишечной стенки и появление кровотока на фоне нарастания эндоскопической активности.

Увеличение толщины кишечной стенки происходило за счет слизистого и подслизистого слоев, однако точная верификация на фоне воспаления и роста активности ЯК была затруднена вследствие смазанности всех слоев кишечной стенки.

Взаимосвязь показателей лабораторной активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки толстой кишки, измеренной методом трансабдоминальной УЗИ и лабораторных показателей.

Основным лабораторным диагностическим маркером активности язвенного колита является фекальный кальпротектин. Установлено, что коэффициент корреляции фекального кальпротектина с толщиной кишечной стенки слепой кишки соответствует слабой тесноте прямой связи ($p = 0,02$), в отличие от коэффициента корреляции фекального кальпротектина с толщиной кишечной стенки восходящей, поперечной и нисходящей кишки, который имел статистически значимую умеренную тесноту прямой связи ($p < 0,001$); корреляция фекального кальпротектина с толщиной кишечной стенки сигмовидной кишки имела заметную тесноту прямой связи ($p < 0,001$).

Для показателей СОЭ и СРБ была установлена статистически значимая слабая теснота прямой связи для восходящей ($p = 0,040$, $p = 0,012$) и поперечной кишки ($p = 0,037$, $p = 0,005$); для слепой кишки ($p = 0,106$, $p = 0,065$) была установлена статистически незначимая слабая теснота прямой связи; умеренная теснота прямой связи СОЭ соответствовала толщине кишечной стенки нисходящей ($p < 0,001$) и сигмовидной кишке ($p < 0,001$), СРБ имел статистически значимую умеренную тесноту прямой связи для нисходящей кишки ($p < 0,001$), а для сигмовидной заметную тесноту прямой связи ($p < 0,001$).

Коэффициенты корреляции для общего белка, альбумина соответствовали статистически незначимой слабой тесноте обратной связи для слепой кишки ($p = 0,212$, $p = 0,244$), для восходящей кишки не было обнаружено корреляции с общим белком ($p = 0,407$), однако для альбумина была установлена статистически незначимая слабая теснота обратной связи ($p = 0,072$). При оценке корреляции поперечной кишки с общим белком была выявлена статистически незначимая слабая теснота прямой связи ($p = 0,280$), а для корреляции с альбумином значимая слабая теснота обратной связи ($p = 0,016$). Для нисходящей и сигмовидной кишки была выявлена статистически значимая слабая теснота прямой связи с общим белком ($p = 0,027$, $p = 0,012$), а с альбумином умеренная теснота обратной связи ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Не обнаружено корреляций уровня гемоглобина с толщиной кишечной стенки слепой кишки ($p = 0,408$), с толщиной кишечной стенки восходящей кишки отмечалась статистически незначимая корреляция слабой тесноты обратной связи ($p = 0,195$), а для поперечной кишки статистически значимая корреляция слабой тесноты обратная связь ($p = 0,040$); при оценке связи уровня гемоглобина с толщиной кишечной стенки сигмовидной кишки была установлена статистически значимая умеренная теснота обратной связи ($p < 0,001$).

При оценке корреляции толщины кишечной стенки слепой кишки и восходящей кишки с уровнем лейкоцитов была установлена статистически значимая слабая теснота прямой связи ($p = 0,006$, $p = 0,002$), для поперечной, нисходящей и сигмовидной кишки установлена умеренная теснота прямой связи ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

По результатам исследования было отмечено, что в дистальных отделах толстой кишки отмечалась более заметная связь с лабораторными показателями, чем в правых отделах толстой кишки. Фекальный кальпротектин был наиболее информативным показателем, его уровень увеличивался при утолщении кишечной стенки.

Была определена зависимость наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ от изменения лабораторных показателей.

Согласно полученным данным при сопоставлении PLT, СОЭ, СРБ, белка общего, альбумина, WBC, ФК в зависимости от наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p = 0,003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,013$ соответственно). При сопоставлении HGB в зависимости от наличия кровотока

в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,220$).

Было доказано, что при появлении кровотока в кишечной стенке отмечалось повышение таких показателей как тромбоциты, СОЭ, СРБ, лейкоциты и фекальный кальпротектин, а уровень общего белка и альбумина наоборот снижался.

Также был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины сигмовидной и прямой кишки, измеренных методом эндоскопической ультрасонографии и лабораторных показателей. Установлено, что коэффициент корреляции фекального кальпротектина с толщиной кишечной стенки сигмовидной кишки соответствует заметной тесноте прямой связи ($p < 0,001$), корреляция ФК с толщиной кишечной стенки прямой кишки имела умеренную тесноту прямой связи ($p < 0,001$).

Корреляция СОЭ с толщиной кишечной стенки сигмовидной кишки имела умеренную тесноту прямой связи ($p < 0,001$), что соответствовало данным трансабдоминального УЗИ, СРБ имел статистически значимую заметную тесноту прямой связи для сигмовидной кишки ($p < 0,001$), а для прямой умеренную тесноту прямой связи ($p < 0,001$); При установлении корреляции СОЭ с толщиной кишечной стенки прямой кишки была установлена статистически значимая слабая теснота прямой связи ($p = 0,001$).

Коэффициенты корреляции для общего белка соответствовали статистически значимой слабой тесноте прямой связи для сигмовидной кишки ($p = 0,014$), а для прямой кишки умеренная теснота прямой связи ($p < 0,001$); альбумин и для сигмовидной, и для прямой кишки имел статистически значимую умеренную тесноту обратной связи ($p < 0,001$, $p < 0,001$), что соответствовало данным при трансабдоминальном УЗИ сигмовидной кишке.

При оценке связи уровня гемоглобина с толщиной кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки была установлена статистически значимая умеренная теснота обратной связи ($p < 0,001$, $p < 0,001$), что также соответствовало данным трансабдоминальной УЗИ.

При корреляции толщины кишечной стенки сигмовидной кишки и прямой кишки с уровнем лейкоцитов была установлена статистически значимая умеренная теснота прямой связи ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Таким образом, при увеличении толщины кишечной стенки отмечалось повышение уровня фекального кальпротектина, СОЭ, СРБ, лейкоцитов, а уровень общего белка и альбумина снижался, что соответствовало данным, полученным при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике.

В исследовании определяли зависимость лабораторных показателей от наличия кровотока в сигмовидной и прямой кишке при проведении эндоскопической ультрасонографии.

Исходя из полученных данных при сравнении PLT, СРБ, белка общего, альбумина, WBC, ФК в зависимости от наличия кровотока в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,031$, $p < 0,001$, $p = 0,004$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,005$ соответственно). При сравнении HGB, СОЭ в зависимости от наличия кровотока в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,146$, $p = 0,088$ соответственно).

При оценке СРБ, белка общего, альбумина, WBC, ФК в зависимости от наличия кровотока в прямой кишке при эндоскопической ультрасонографии, были установлены существенные различия ($p = 0,003$, $p = 0,010$, $p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,007$ соответственно). При сравнении HGB, PLT, СОЭ в зависимости от наличия кровотока в прямой кишке при эндоскопической ультрасонографии, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,223$, $p = 0,095$, $p = 0,374$ соответственно).

В исследовании было отмечено повышение СРБ, лейкоцитов, фекального кальпротектина, а также снижение общего белка и альбумина при появлении кровотока в кишечной стенке толстой кишки.

Таким образом, при сравнении трансабдоминальной ультразвуковой диагностики, эндоскопической ультрасонографии с лабораторными показателями, были выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между толщиной кишечной стенки, наличия кровотока и уровнем фекального кальпротектина как при трансабдоминальном УЗИ, так и при эндоскопической ультрасонографии. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов на фоне увеличения толщины кишечной стенки и наличия кровотока увеличивались. Показатели общего белка и альбумина имели обратную связь, что доказывало, что при увеличении толщины кишечной стенки и появлении кровотока, увеличивалась активность ЯК, а данные показатели снижались. Уровень гемоглобина ни при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике, ни при эндоскопической ультрасонографии статистически значимо не изменялся. Доказана высокая информативность обоих ультразвуковых методов диагностики, однако наличие кровотока наиболее точно коррелировало с лабораторными показателями при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике.

Взаимосвязь показателей морфологической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

При сравнении толщины различных разделов толстого кишечника, полученных методом трансабдоминального УЗИ, в зависимости от степени активности Nancy, было выявлено, что при увеличении толщины кишечной стенки увеличивается индекс морфологической активности язвенного колита.

Проведена оценка зависимости кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от морфологического индекса Nancy. В результате оценки индекса Nancy в зависимости от наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ, было выявлено, что нарастание морфологической активности ЯК сопровождается появлением кровотока к кишечной стенке ($p < 0,001$).

Определяя зависимость толщины сигмовидной и прямой кишки, полученных методом эндоскопической ультрасонографии от степени морфологической активности Nancy, было установлено увеличение толщины кишечной стенки при нарастании морфологической активности ЯК ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), что соответствовало данным полученным при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике.

Была определена зависимость наличия кровотока в кишечной стенке по данным эндоскопической ультрасонографии от морфологической степени активности Nancy. В ходе исследования, при сравнении наличия кровотока в стенках сигмовидной и прямой кишки, полученных методом ЭндоУЗИ, в зависимости от степени активности Nancy, было выявлено, что при нарастании морфологической активности ЯК отмечается появление кровотока в кишечной стенке толстой кишки ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), что соответствует данным полученным при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике.

Таким образом, по данным проведенного исследования были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между толщиной кишечной стенки и индексом Nancy, как при трансабдоминальном УЗИ, так и при эндоскопической ультрасонографии.

Оба метода показали высокую информативность, однако наличие кровотока при эндоскопической ультрасонографии имела более статистически значимую связь.

Информативность трансабдоминального ультразвукового исследования и эндоскопической ультрасонографии дистальных отделов толстой кишки при язвенном колите у детей

С учетом полученных результатов о незначительных расхождениях в показаниях между трансабдоминальным УЗИ и эндоскопической ультрасонографии при оценке толщины стенки сигмовидной кишки, нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки

сигмовидной кишки при трансабдоминальном УЗИ и эндоскопической ультрасонографии ($R_s 0,925$, $p < 0,001$), установлена весьма высокой теснота прямой связи по шкале Чеддока.

Таким образом, было доказано, что оба ультразвуковых метода имеют высокую информативность и лишь незначительные расхождения.

Определение нормы толщины кишечной стенки и сравнение ее с толщиной кишечной стенки в стадию ремиссии язвенного колита

Для определения нормальной толщины кишечной стенки в группу сравнения вошло 10 детей без воспалительных заболеваний кишечника, в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев (Me 12,50; 95%-й ДИ 12,00–14,75), их них девочек 7, мальчиков 3.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи толщины сигмовидной кишки по данным трансабдоминальной ультразвуковой диагностики и толщины сигмовидной кишки по данным эндоскопической ультрасонографии ($R_s 0,874$, $p < 0,001$). При оценке связи толщины сигмовидной кишки (ЭндоУЗИ) и толщины сигмовидной кишки (УЗИ) была установлена статистически значимая ($p < 0,001$) высокой тесноты прямая связь.

Таким образом, были выявлены нормальные значения толщины кишечной стенки каждого из отделов толстого кишечника у детей в контрольной группе (Таблица 3).

Таблица 3 – Описательная статистика нормальной толщины кишечной стенки по данным УЗИ и эндоскопической ультрасонографии ($n = 10$)

Показатели	$M \pm SD$	95%-й ДИ	min	max
Толщина сигмовидной кишки (мм)	1,9±0,1	1,8–2,0	1,7	2,1
Толщина слепой кишки (мм)	1,8±0,1	1,7–1,9	1,6	2,0
Толщина восходящей кишки (мм)	1,8±0,1	1,7–1,8	1,6	1,9
Толщина поперечной кишки (мм)	1,8±0,1	1,7–1,9	1,6	1,9
Толщина нисходящей кишки (мм)	1,9±0,1	1,8–2,0	1,6	2,0
Толщина сигмовидной кишки (ЭндоУЗИ) (мм)	1,8±0,1	1,7–1,9	1,6	2,0
Толщина прямой кишки (ЭндоУЗИ) (мм)	1,9±0,1	1,8–1,9	1,7	2,0

Примечание – Me – медиана значений; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; n – количество пациентов

С помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок был проведен сравнительный анализ результатов измерений кишечных стенок детей, находящихся в эндоскопической ремиссии (UCEIS 0-1) с выявленными нормальными значениями толщины кишечных стенок (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты анализа толщины кишечных стенок у детей в эндоскопической ремиссии из проспективной базы данных по сравнению с нормальной толщиной кишечной стенки

Показатели, мм	Толщина стенок		Расхождение, Me	p
	Норма	Ремиссия		
Слепая кишка УЗИ, Me [IQR]	1,80 [1,70; 1,88]	1,90 [1,60; 2,00]	+0,1	0,377
Восходящая кишка УЗИ, Me [IQR]	1,80 [1,70; 1,80]	1,80 [1,70; 2,00]	0	0,216
Поперечная кишка УЗИ, Me [IQR]	1,80 [1,62; 1,80]	1,80 [1,70; 2,20]	0	0,187
Нисходящая кишка УЗИ, Me [IQR]	1,80 [1,70; 1,88]	1,90 [1,60; 2,20]	+0,1	0,288
Сигмовидная кишка УЗИ, Me [IQR]	1,90 [1,80; 1,98]	2,20 [2,00; 2,40]	+0,3	0,006*
Сигмовидная кишка ЭндоУЗИ, Me [IQR]	1,70 [1,70; 1,80]	2,10 [2,00; 2,40]	+0,4	0,002*
Прямая кишка ЭндоУЗИ, Me [IQR]	1,85 [1,80; 1,90]	2,10 [1,90; 2,40]	+0,25	0,003*

Примечание – Me – медиана значений; IQR – интерквартильный размах, p – достоверность различий между соответствующими группами

Таким образом, в ходе исследования была определена нормальная толщина кишечной стенки для каждого отдела, как при трансабдоминальном УЗИ, так и для эндоскопической ультрасонографии. Было доказано, что толщина сигмовидной кишки при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) и толщина сигмовидной кишки при трансабдоминальном УЗИ имеют статистически значимую ($p < 0,001$) высокую тесноту прямой связи. Выявленное расхождение, между нормальной толщиной кишечной стенки и толщиной кишечной стенки в стадию эндоскопической ремиссии, доказывает, что даже при достижении ремиссии кишечная стенка не достигает нормальных значений, что требует динамического наблюдения и длительного применения противовоспалительной терапии.

Оценка эффективности различных групп терапии у детей с язвенным колитом

Все пациенты, включенные в исследование были разведены на 5 групп: в I группе пациенты получали 5-аминосалициловую кислоту; во II группе – 5-аминосалициловую кислоту, гормональную и цитостатическую терапию; в III группе – Ингибитор ФНО-альфа (Адалимуаб); в IV группе – Ингибитор ФНО-альфа (Инфликсимаб); в V группе – Иммуносупрессивное биологическое средство с селективным воздействием на кишечник (Ведолизумаб).

В ходе исследования был проведен анализ динамики индекса PUSAI в зависимости от схемы проводимой терапии. В процессе анализа индекса PUSAI по группам терапии нам не удалось выявить статически значимых изменений для I, II и III группы. Однако были установлены статистически значимое снижение индекса PUSAI в IV группе ($p = 0,007$) и V группе ($p = 0,005$).

Также на фоне проводимой терапии оценивался в динамике индекс UCEIS. Нами было доказано, что эндоскопический индекс UCEIS снизился во II ($p < 0,001$) и V группе ($p = 0,005$). В свою очередь в группе I, III и IV изменений отмечено не было.

В процессе исследования уровня фекального кальпротектина по группам терапии нам не удалось выявить статически значимых изменений для I ($p = 0,327$), II ($p = 0,413$) и III группы ($p = 0,461$). В то же время, было установлено статистически значимое снижение в группе IV ($p = 0,026$) и группе V ($p = 0,013$).

При анализе основных лабораторных показателей, отражающих активность язвенного колита, были получены следующие данные: альбумин повысился только во II группе ($p < 0,001$). Повышение гемоглобина было установлено во II группе ($p = 0,037$) и в V группе ($p = 0,017$). СРБ снижался только во II группе ($p = 0,035$). Лейкоциты в процессе анализа снижались в IV группе ($p = 0,011$). Ни для одной группы препаратов статистически значимых изменений СОЭ отмечено не было.

В ходе исследования мы оценивали динамику изменения толщины кишечной стенки при трансабдоминальном УЗИ (за исключением прямой кишки) в зависимости от схемы проводимой терапии.

Проведенный анализ показал, что при измерении толщины слепой кишки, с применением критерия Уилкоксона, нам не удалось выявить изменений ($p > 0,05$) ни в одной из групп применяемой терапии, однако отмечалось уменьшение толщины кишечной стенки во II группе ($p = 0,068$) и IV группе ($p = 0,079$).

Анализ динамики толщины стенки восходящей и поперечно-ободочной кишки показал, что не удалось выявить статистически значимых изменений ($p > 0,05$) ни в одной из групп применяемой терапии.

При исследовании толщины стенки нисходящей кишки в динамике, было установлено уменьшение толщины кишечной стенки в V группе ($p = 0,028$). В группе I, II, III и IV изменений выявлено не было.

Проведенный анализ показал, что толщина стенки сигмовидной кишки не изменялась в I, II, III и IV группе. Однако было установлено уменьшение толщины стенки в V группе ($p = 0,003$).

Также при трансабдоминальном УЗИ оценивался в динамике кровотока в кишечной стенке на фоне проводимой терапии. Проведенный анализ показал, что наличие кровотока в кишечной стенке не изменялось у I, II, III и IV групп. Было установлено снижение кровотока только в V группе ($p = 0,046$).

Наличие мезентериальных лимфатических узлов и внутрибрюшного жира не наблюдалось у

пациентов, проходивших обследование. Следовательно, изменения на фоне проводимой терапии оценить не удалось.

С целью оценки состояния прямой кишки, на фоне проводимой терапии была проведена также эндоскопическая ультрасонография дистальных отделов толстой кишки.

Проведенный анализ толщины стенки сигмовидной кишки показал, что в I, II, III и IV группе не удалось выявить изменений. При этом уменьшение толщины стенки было выявлено только в V группе ($p = 0,003$). При анализе динамики толщины стенки прямой кишки при эндоскопической ультрасонографии изменения установлены только во II ($p = 0,032$), IV ($p = 0,013$) и V ($p = 0,008$) группах.

Также при проведении эндоскопической ультрасонографии проводился анализ динамики наличия кровотока в сигмовидной кишке при различных схемах терапии.

Было установлено, что кровоток в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии изменялся в IV группе ($p = 0,046$) и V группе ($p = 0,014$), а в I, II и III группах кровоток был без изменений. В прямой кишке были установлены изменения в IV ($p = 0,046$) и V группах ($p = 0,014$), а отсутствовали изменения в I-III группах.

С целью оценки морфологического заживления был проведен анализ динамики индекса Nancy в зависимости от схем терапии, показавший, что в I и III группе не удалось выявить статистически значимых изменений. Однако во II ($p = 0,002$), IV ($p = 0,015$) и V группе ($p = 0,007$) были выявлены статистически значимое снижение морфологической активности. Была оценена динамика индекса $MINI_{як}$ в зависимости от схемы проводимой терапии.

Проведенный анализ показал, что эндоскопический индекс $MINI_{як}$ не изменялся у группы I ($p = 0,414$) и группы III ($p = 0,751$). В свою очередь были установлены значимые изменения в группе II ($p = 0,037$), IV ($p = 0,030$) и V ($p = 0,003$).

Математическая модель для оценки динамики заболевания и эффективности терапии при язвенном колите у детей

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности положительной динамики на фоне проводимой терапии в зависимости от толщины слепой и сигмовидной кишки методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 104. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = 6,442 - 1,254 X_{ТСЛК} - 1,259 X_{ТСИК},$$

где P – вероятность положительной динамики, $X_{ТСЛК}$ – толщина слепой кишки (мм), $X_{ТСИК}$ – толщина сигмовидной кишки (мм)

Из модели вследствие недостаточной статистической значимости были исключены такие предикторы, как показатели толщины стенок некоторых отделов толстой кишки и наличие кровотока. Все коэффициенты выбранных предикторов имеют обратную связь с вероятностью положительной динамики на фоне проводимой терапии.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 54,3% факторов, влияющих на положительный исход, при этом отмечено, что при увеличении толщины слепой или сигмовидной кишки на 1 мм шансы положительного исхода уменьшались в 3,5 и 3,52 раза соответственно.

Учитывая результаты проведенного исследования, с целью оптимизации динамического наблюдения детей с язвенным колитом и оценки эффективности проводимой терапии, нами разработан алгоритм, включающий применение индекса $MINI_{як}$, рассчитанного с учетом данных клинико-лабораторных показателей пациента и прогностической модели показателей толщины кишечных стенок, полученных с помощью трансабдоминального УЗИ, а также эндоскопических методов исследования, включающих колоноскопию, ректосигмоскопию и эндоскопическую ультрасонографию (Рисунок 4).

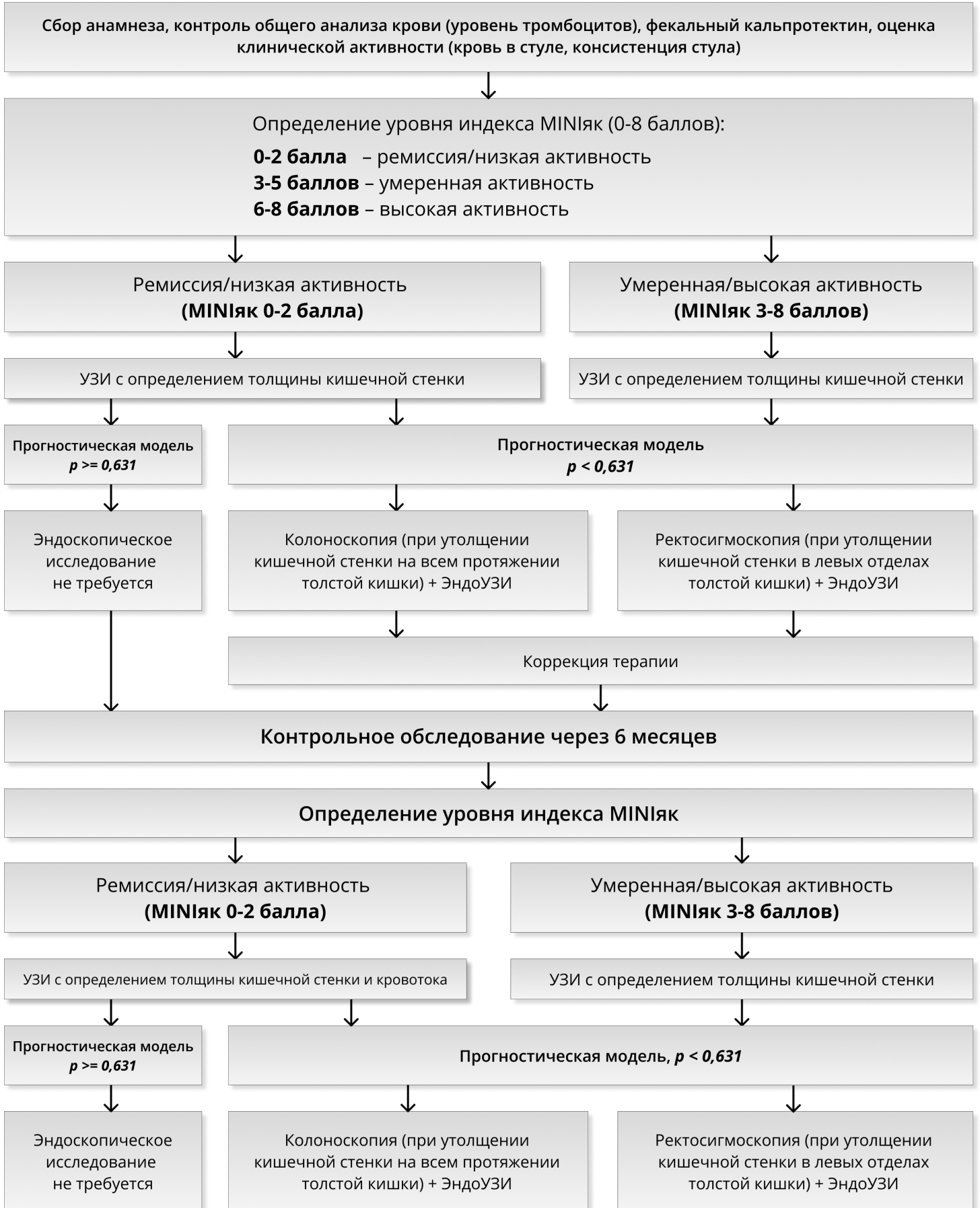


Рисунок 4 - Алгоритм наблюдения пациентов с язвенным колитом, включающий неинвазивные и малоинвазивные методы диагностики, для динамического наблюдения и оценки эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая активность язвенного колита у детей не полностью отражает эндоскопическую и морфологическую активность процесса. Корреляция между индексами клинической, эндоскопической и морфологической активности при язвенном колите у детей не достигает уровня высокой взаимосвязи (ρ Спирмена 0,572, $p < 0,001$, ρ Спирмена 0,367, $p < 0,001$, ρ Спирмена 0,589, $p < 0,001$ соответственно).

2. Разработан индекс заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей, включающий количество тромбоцитов, уровень фекального кальпротектина, консистенцию стула и наличие крови в стуле. Индекс MINЯк позволяет определить показания к проведению эндоскопического исследования у пациентов с несоответствием клинико-лабораторных признаков активности язвенного колита (чувствительность 76,3%, специфичность 73,8%).

3. Доказана высокая взаимосвязь трансабдоминальной ультразвуковой диагностики, эндоскопической ультрасонографии с клинико-лабораторными, морфологическими и эндоскопическими показателями активности язвенного колита ($p < 0,001$), что позволяет применять ультразвуковую диагностику для оценки активности процесса и определения показаний к проведению инвазивных и малоинвазивных эндоскопических исследований.

4. Показатели трансабдоминальной ультразвуковой диагностики соответствуют показателям эндоскопической ультрасонографии (ρ Спирмена 0,925, $p < 0,001$), что доказывает их высокую сопоставимость, однако преимуществом эндоскопической ультрасонографии является возможность визуализации прямой кишки, что в свою очередь является частой локализацией язвенного колита у детей.

5. Выявленные расхождения толщины кишечной стенки в норме и в эндоскопической ремиссии, доказывают, что даже при достижении ремиссии кишечная стенка не достигает нормальных значений, что требует динамического наблюдения и длительного применения противовоспалительной терапии.

6. Установлено, что наиболее эффективным и безопасным при язвенном колите у детей является применение Ведолизумаба. На фоне применения Ведолизумаба отмечалось снижение клинико-лабораторной, эндоскопической и морфологической активности язвенного колита.

7. Разработан алгоритм, включающий применение индекса MINЯк, прогностическую модель, эндоскопические методы исследования с целью оптимизации динамического наблюдения детей с язвенным колитом и оценки эффективности проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве информативных и доступных методов неинвазивной диагностики активности язвенного колита у детей рекомендуется применение индекса MINЯк и трансабдоминального ультразвукового исследования.

2. Для прогнозирования эндоскопической активности при язвенном колите у детей с вероятностью 94,9% целесообразно использовать установленные пороговые значения (cut-off point): для показателей тромбоцитов $353 \times 10^9/\text{л}$, фекального кальпротектина 401 мкг/г, изменение консистенции стула на кашицеобразный или жидкий и появление примесей крови в стуле.

3. Для оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования у детей с язвенным колитом рекомендуется использовать разработанную прогностическую математическую модель для язвенного колита, включающую измерение толщины слепой и сигмовидной кишки при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании.

4. При тяжелом течении язвенного колита, для контроля эффективности терапии при левосторонней локализации, предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам диагностики, таким как ректосигмоскопия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цветкова В.С., Будкина Т.Н., Потапов А.С., Винокурова А.В., Лохматов М.М., Прохоренкова

- М.О., Семикина Е.Л., Сурков А.Н., Фисенко А.П. Значение эндоскопических индексов в оценке активности язвенного колита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(1): 36–42.
2. Винокурова А.В., Потапов А.С., Лохматов М.М., Хазыкова Д.В., Прохоренкова М.О., Фисенко А.П. Эффективность трансабдоминальной ультразвуковой диагностики состояния толстой кишки для оценки эндоскопической активности язвенного колита у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023; 102 (6): 66-74.
 3. Винокурова А.В., Лохматов М.М., Потапов А.С., Будкина Т.Н., Прохоренкова М.О., Фисенко А.П. Значение эндоскопической ультрасонографии для оценки активности язвенного колита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(4):252-257.
 4. Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Фисенко А.П., Винокурова А.В., Парахина Д.В., Анушенко А.О., Усольцева О.В., Цветкова В.С. Опыт применения ведолизумаба у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника: моноцентровое исследование. *Вопросы детской диетологии*. 2023; 21(4): 5–15.
 5. Прохоренкова М.О., Потапов А.С., Королев Г.А., Винокурова А.В., Носенко К.М., Лохматов М.М., Фисенко А.П. Клиническое значение неинвазивного индекса воспаления слизистой для оценки эндоскопической активности у детей с болезнью Крона. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(3): 178-186.
 6. Винокурова А.В., Потапов А.С., Лохматов М.М., Хазыкова Д.В., Семикина Е.Л., Будкина Т.Н., Куликов К.А., Прохоренкова М.О., Фисенко А.П. Оценка эффективности различных схем терапии язвенного колита у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22(1): 5-13.
 7. Винокурова А.В., Хазыкова Д.В., Будкина Т.Н., Прохоренкова М.О., Лохматов М.М., Потапов А.С. Современные возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике язвенного колита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022;25(4):250.
 8. Прохоренкова М.О., Королев Г.А., Винокурова А.В., Носенко К.М. Клиническое значение неинвазивного индекса воспаления слизистой оболочки для определения эндоскопической ремиссии у детей с болезнью Крона. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(S2):68.
 9. Винокурова А.В., Потапов А.С., Анушенко А.О., Прохоренкова М.О., Комарова А.Д. Опыт применения ректального такролимуса у ребенка с тяжелым рефрактерным течением язвенного колита. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(S4):22.
 10. Винокурова А.В., Потапов А.С., Хазыкова Д.В. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика толстой кишки при язвенном колите у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26 (S5):19.