

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Потапов Александр Сергеевич

доктор медицинских наук

Лохматов Максим Михайлович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ И СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ	17
1.1. Определение язвенного колита и его эпидемиология.....	17
1.2. Определение активности язвенного колита	18
1.2.1. Классификация клинической активности язвенного колита	18
1.2.2. Классификация эндоскопической активности язвенного колита	18
1.2.3. Монреальская классификация активности язвенного колита.....	19
1.2.4. Парижская классификация активности язвенного колита.....	19
1.2.5. Морфологическая активность язвенного колита	20
1.2.6. Неинвазивный индекс воспаления слизистой оболочки (MINI Mucosal Inflammation Non-invasive Index)	22
1.3. Обзор современных неинвазивных методов диагностики степени активности язвенного колита у детей	23
1.3.1. Современные лабораторные методы диагностики язвенного колита	23
1.3.2. Маркеры кишечного воспаления при язвенном колите.....	25
1.3.3. Серологические маркеры при язвенном колите	26
1.4. Обзор современных инструментальных методов диагностики степени активности язвенного колита у детей	27
1.4.1. Эндоскопические методы диагностики	27
1.4.2. Ультразвуковая эндосонография.....	28
1.4.3. Ультразвуковая диагностика	29
1.4.4. Магнитно-резонансная томография.....	32
1.4.5. Компьютерная томография	33
1.4.6. Видеокапсульная эндоскопия.....	34
1.5. Обзор современных схем лечения язвенного колита у детей	34
Глава 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования	37
2.2. Методы исследования	40
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	44
Глава 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛАБОРАТОРНЫХ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ. ИНДЕКС ЗАЖИВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ.....	47
3.1. Общая характеристика обследуемых пациентов с язвенным колитом в ретроспективной группе	47

3.2. Взаимосвязь бальных систем клинической и эндоскопической активности язвенного колита	49
3.3. Взаимосвязь бальных систем клинической и морфологической активности язвенного колита	52
3.4. Взаимосвязь бальных систем эндоскопической и морфологической активности язвенного колита	54
3.5. Разработка индекса заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей	56
Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛАБОРАТОРНЫХ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ С УЛЬТРАЗВУКОВЫМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ. ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ	76
4.1. Общая характеристика обследуемых пациентов с язвенным колитом в проспективной группе	76
4.2. Взаимосвязь клинической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики	78
4.3. Взаимосвязь эндоскопической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики	91
4.4. Взаимосвязь показателей лабораторной активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики	105
4.5. Взаимосвязь показателей морфологической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики	114
4.6. Взаимосвязь неинвазивного индекса заживления слизистой оболочки MNIЯк и ультразвуковых методов диагностики	118
4.7. Информативность трансабдоминального ультразвукового исследования и эндосонографии дистальных отделов толстой кишки при язвенном колите у детей	129
4.8. Определение нормы толщины кишечной стенки и сравнение ее с толщиной кишечной стенки в стадию ремиссии язвенного колита	130
4.9. Математическая модель для оценки динамики заболевания и эффективности терапии при язвенном колите у детей	133
4.10. Клинический случай №1	136
4.11. Клинический случай №2	139
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ.....	147
5.1. Клинический случай № 3	154
5.2. Алгоритм наблюдения пациентов с язвенным колитом, включающий неинвазивные и малоинвазивные методы диагностики, для динамического наблюдения и оценки эффективности терапии	157

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ВЫВОДЫ	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

АХЗ – анемия хронических заболеваний

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия

ЖДА – железодефицитная анемия

КТ – компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СОТК – слизистая оболочка толстой кишки

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – фекальный кальпротектин

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЯК – язвенный колит

ANCA – антинейтрофильные антитела

ASCA – антитела к сахаромикетам

Cut-off point – пороговое значение показателя

EFSUMB (European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology) – Европейская федерация обществ ультразвука в медицине и биологии

ESPGAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) – Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

ЯК (Janus kinases) – янус киназы

MINI (Mucosal Inflammation Non-invasive Index) – индекс заживления слизистой оболочки

NHI (Nancy histological index) – морфологический индекс Nancy

PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) – педиатрический индекс активности язвенного колита

RHI (Robarts histological index) – морфологический индекс Робарта

UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) – эндоскопический индекс тяжести язвенного колита

ВВЕДЕНИЕ

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 [8]. 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 [130]. 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 [8]. Значительно меньшее число эпидемиологических исследований посвящено ВЗК у детей. Примерно в 30% случаев воспалительные заболевания кишечника диагностируются у детей и подростков [53,92].

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» [92].

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, клиничко-

лабораторных показателей, типичных эндоскопических и морфологических изменений» [76].

«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 [45].

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 [45,76].

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 [92]. «Уровень фекального кальпротектина, как неспецифический маркер воспаления в кишечнике» [79], достаточно широко применяется у больных с ВЗК. В настоящее время продолжается поиск неинвазивных диагностических тестов для оценки воспалительной активности язвенного колита у детей [87].

Для оценки активности воспалительного процесса разработан индекс неинвазивной диагностики заживления слизистой при болезни Крона, включающий клинические и лабораторные показатели [37]. 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 [106].

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 [55]. 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 [15].

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 [122].

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 вообще 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 клинико-лабораторных параметров.
3. Сопоставить результаты эндосонографии, трансабдоминальной ультразвуковой диагностики толстой кишки с клинико-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 клинико-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 отделения гастроэнтерологии 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 MINIяк, 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 клинико-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 «ОРФА-ДА. 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, обработке медицинской документации и ее статистической обработке, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 185 странице 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ И СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ

1.1. Определение язвенного колита и его эпидемиология

Язвенный колит - хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При язвенном колите поражается только толстая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

Этиология язвенного колита в последние десятилетия была широко изучена, однако патогенез заболевания до сих пор не известен [82].

В настоящее время существуют теории, что развитие язвенного колита связано с изменением состава микробиома, рационом питания, факторами окружающей среды, а также генетической предрасположенностью у определенной группы лиц [65].

В последние десятилетия заболеваемость язвенным колитом растет как у взрослых, так и у детей [130]. Согласно последним данным, заболеваемость язвенным колитом в Европе – 24,3 на 100 тысяч населения, Северной Америке 37 на 100 тысяч населения. Распространенность язвенного колита в Европе 500 на 100 тысяч населения, в Северной Америке составляет 238 случаев на 100 тысяч населения [8].

По данным экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике РФ распространенность заболевания в России увеличилась практически в 3 раза с 2014 по 2020 год: с 6 случаев до 17 на 100 тыс. населения [92]. Известно, что дебют заболевания в 20-30 % случаев приходится на детский возраст.

1.2. Определение активности язвенного колита

1.2.1. Классификация клинической активности язвенного колита

Для определения клинической активности язвенного колита у детей используется педиатрический индекс активности язвенного колита - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). «С помощью индекса оценивается боль в животе, частота стула и его консистенция, наличие крови в стуле и ночных дефекаций, общее самочувствие пациента. Количество баллов до 10 – оценивается как ремиссия, 11–34 балла – как низкая степень активности, 35–64 балла – умеренная степень активности, свыше 65 баллов – высокая степень активности» [48, 121].

1.2.2. Классификация эндоскопической активности язвенного колита

Эндоскопическую активность ЯК у детей оценивают с помощью нескольких шкал. В 1987 году Schroeder K.W. и соавт. была представлена шкала Mayo (Таблица 1).

Таблица 1 – Эндоскопический индекс активности язвенного колита Mayo ES (с оценкой состояния слизистой оболочки по Schroeder) [107]

<i>Эндоскопические признаки</i>	<i>Балл</i>	<i>Степень активности</i>
Нормальная слизистая оболочка	0	Отсутствует
Слизистая оболочка гиперемирована, отечная, рыхлая; сосудистый рисунок смазан или отсутствует; контактная кровоточивость отсутствует	1	Минимальная
Выраженная гиперемия, сосудистый рисунок не определяется, выраженная контактная кровоточивость, обнаруживаются эрозии	2	Умеренная
Спонтанные кровотечения, язвы	3	Выраженная

В шкале Mayo оценивается: наличие язв и эрозий, кровотечения и контактной кровоточивости; сосудистый рисунок; степень воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

Количество баллов 0 – расценивается как ремиссия, 1 балл – как легкая степень активности, 2 балла – как умеренная степень активности, 3 балла – высокая степень активности. Данный индекс, в основном, используется «в клинических

исследованиях для оценки эффективности проводимой терапии, однако применение его ограничено, в связи с наличием субъективного критерия как контактная кровоточивость» [64].

«Еще один индекс – эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS) представили в 2012 году Travis S. P. и соавт. «Для оценки индекса используются следующие эндоскопические критерии: 0–2 балла – наличие эрозий и язв, 1–4 балла – кровотечения, 0–2 балла – степень выраженности сосудистого рисунка. Максимальная сумма составляет 8 баллов. Оценка проводится по наиболее пораженному сегменту толстого кишечника» [63, 64, 82].

1.2.3. Монреальская классификация активности язвенного колита

Монреальская классификация активности ЯК была разработана и внедрена в практику в 2008 году, с помощью которой оцениваются «макроскопические изменения при проведении эндоскопического исследования толстой кишки (выделяют проктит, левосторонний колит, тотальный колит), а также оценивают клиническую активность заболевания по шкале Truelove-Witts (выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки)» [64].

1.2.4. Парижская классификация активности язвенного колита

Для классификации ЯК у детей по локализации поражения и фенотипическим вариантам течения в 2010 году была разработана и внедрена Парижская международная классификация, которая включает в себя: протяженность поражения (по данным колоноскопии), тяжесть течения, рост пациента (Таблица 2).

Таблица 2 – Парижская классификация язвенного колита [71]

<i>Критерий</i>	<i>Градации</i>
Протяженность поражения (по данным колоноскопии)	E1 – язвенный проктит E2 – левосторонний ЯК (ниже селезеночного угла) E3 – распространенный ЯК (ниже печеночного изгиба) E4 – панколит (выше печеночного изгиба)
Тяжесть	S0 - отсутствие тяжелой атаки в анамнезе S1 - наличие тяжелой атаки в анамнезе (PUCAI \geq 65)
Рост	G0 – нет задержки роста G1 – задержка роста

1.2.5. Морфологическая активность язвенного колита

В настоящее время существует более 30 индексов гистологической активности ЯК. «Некоторые из них оценивают наличие и степень воспаления (острого или хронического), наличие клеточной инфильтрации в пределах собственной пластинки (*lamina propria*) и эпителия, нарушение архитектоники и целостного эпителия СОТК. Но только 11 индексов нашли свое применение в практике» [7]. К наиболее используемым индексам относят индексы Robarts, Nancy, K. Geboes.

В 2017 году А. Marchal-Bressenot и соавт. разработали валидированный индекс, который назвали «Nancy (NH)». Индекс NH включает в себя 3 гистологических элемента, которые «определяют 5 степеней активности заболевания»[78]: «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» [78].

Индекс К. Geboes и соавт. (индекс Гебса) часто используется в клинических исследованиях, однако имеет ряд ограничений, связанных с валидацией (Таблица 3).

Также М. Mosli и соавт. разработали и валидировали индекс Robarts (RHI), основанный на шкале Гебса, состоящий из 4 элементов: хронический воспалительный инфильтрат, нейтрофильная инфильтрация *lamina propria*, нейтрофилы в эпителии, эрозия или изъязвление (каждый имеет 4 уровня). Индекс рассчитывается по формуле $RHI = \text{хронический воспалительный инфильтрат (от 0}$

до 3 баллов) + нейтрофилы собственной пластинки слизистой (0-3 балла) + нейтрофилы в эпителии (0- 3 балла) + эрозии и изъязвления (0-3 балла). Баллы оцениваются на основании соответствующих подклассов по шкале Гебса. Сумма баллов «колеблется от 0 (отсутствие активности заболевания) до 33 баллов (высокая степень активности заболевания)» [85].

В настоящее время не прекращаются попытки создания новых шкал и модернизация уже существующих. Однако практически никто из исследователей не пытался упростить шкалу и дать оценку только гистологической активности [1]. Информация о гистологической активности важна для принятия клинических решений. Она позволяет проводить сравнительную оценку клинической, эндоскопической и гистологической активности и лучше контролировать состояние пациента на фоне проводимого лечения.

Таблица 3 – Гистологическая шкала Гебса: степени воспаления СОТК [56]

Патогистологические показатели	Баллы
Структурные изменения	Степень 0
Нормальная структура	0.0
Незначительные патологические изменения	0.1
Умеренные диффузные или мультифокальные изменения	0.2
Выраженные диффузные или мультифокальные изменения	0.3
Хроническая воспалительная инфильтрация	Степень 1
Не повышена	1.0
Незначительная	1.1
Умеренная	1.2
Значительная	1.3
Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки	Степень 2
Нет	2А(эозинофилы)
Не повышена	2А.0
Незначительная	2А.1
Умеренная	2А.2
Значительная	2А.3
Нейтрофилы в собственной пластинке	2В(нейтрофилы)
Отсутствуют	2В.0
Незначительное увеличение	2В.1
Умеренное увеличение	2В.2
Значительное увеличение	2В.3
Межэпителиальные нейтрофилы	Степень 3
Отсутствуют	3.0
Вовлечено менее 5% крипт	3.1
Вовлечено менее 50% крипт	3.2
Вовлечено более 50% крипт	3.3
Деструкция крипт	Степень 4
Отсутствует	4.0
Возможно локальное повышение количества нейтрофилов в части крипт	4.1
Возможны признаки истончения	4.2
Явная деструкция крипт	4.3
Эрозирование или изъязвление, грануляции	Степень 5
Отсутствие эрозий, язв и грануляций	5.0
Пролиферация эпителия в области воспаления	5.1
Возможно эрозирование – очаговая отслойка	5.2
Явные эрозии	5.3
Язва или грануляционная ткань	5.4

1.2.6. Неинвазивный индекс воспаления слизистой оболочки MINI (Mucosal Inflammation Non-invasive Index)

В 2020 году был разработан и валидирован неинвазивный индекс воспаления слизистой оболочки – MINI (Mucosal Inflammation Non-invasive Index), который был разработан для выявления заживления слизистой у детей с болезнью Крона (Таблица 4). Индекс MINI включает следующие параметры: характер, количество стула и наличие в нем крови за предшествующую неделю; уровень фекального кальпротектина; СОЭ и СРБ. Минимальный балл соответствует – 3 баллам, максимальный – 25 баллов. Авторами были предложены следующие степени активности по MINI: 3 – 8 – заживление слизистой оболочки, 8 – 11 – легкое воспаление, >11 – умеренно-тяжелое воспаление [37].

Таблица 4 – Неинвазивный индекс воспаления слизистой стенки кишечника (MINI)

Критерии	Характеристика	Балл
Стул	0-1 оформленный или жидкий стул, крови нет	0
	≤ 2 полуоформленный с небольшим количеством крови или 2-5 жидкий стул	4
	Сильное кровотечение, или ≥ 6 жидкий стул, или ночная диарея	8
Фекальный кальпротектин (мкг/г)	< 50	-3
	50-99.9	0
	100-299.9	5
	300-599.9	7
	600-899.9	9
	≥ 900	12
СОЭ (мм/ч) и СРБ (мг/л)	СОЭ <10 и СРБ <5	0
	30 > СОЭ ≥ 10 или 10 > СРБ ≥ 5	1
	50 > СОЭ ≥ 30 или 30 > СРБ ≥ 10	2
	СОЭ ≥ 50 или СРБ ≥ 30	5
Итого		-3 – 25

Прохоренкова М. О. и соавт. [13] исследовали возможности применение индекса MINI при ЯК. В исследование входило 80 детей с установленным диагнозом ЯК. Была выявлена средняя корреляция между баллами MINI и UCEIS ($R = 0,6$; $p < 0,01$). Применение MINI у больных ЯК, в ходе исследования было затруднено и ограничено, что, возможно, связано с различиями клинической

симптоматики этих форм патологии кишечника. Язвенный колит поражает слизистый и подслизистый слои кишечника и характеризуется в основном частым жидким стулом с кровью, в связи с чем, для использования индекса для диагностики заживления слизистой оболочки при ЯК требуется его модификация.

1.3. Обзор современных неинвазивных методов диагностики степени активности язвенного колита у детей

«При язвенном колите у детей определение различных биомаркеров являются информативным и доступным методом диагностики для уточнения тяжести заболевания, подбора терапии и оценки ее эффективности» [97].

1.3.1. Современные лабораторные методы диагностики язвенного колита

Лабораторные проявления язвенного колита носят неспецифический характер. В клиническом анализе крови может быть выявлена анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз. В биохимическом анализе крови могут быть выявлены электролитные нарушения, гипопропротеинемия. Уровень маркеров воспаления у детей с активным колитом может быть нормальным, особенно при слабой активности заболевания.

Самым распространенным внекишечным проявлением язвенного колита является анемия. Несмотря на проводимую терапию ее сохранение и прогрессирование может сохраняться длительное время, и ухудшать состояние пациента [20]. В исследовании Aljomah G. и соавт. у 67% пациентов была диагностирована анемия, чаще всего наблюдалась «железодефицитная анемия (ЖДА) или анемия хронических заболеваний (АХЗ). Длительная хроническая кровопотеря обусловила дефицит железа» [20]. Хроническое длительное воспаление играет ведущую роль как при ЖДА, так и при АХЗ [80], оно замедляет эритропоэз и приводит к воспалительной блокаде утилизации железа.

В исследовании Miller S. D. с соавт. в 43% случаев у детей с язвенным колитом была выявлена анемия. Aljomah G. и соавт. описали что у пациентов с ЯК превалировала ЖДА над АХЗ [20].

В 1968 году Morowitz D.A. с соавт. описали повышение концентрации тромбоцитов при ВЗК. Было отмечено, что при высокой клинической активности заболевания концентрация тромбоцитов значительно возрастала [83].

При обострении заболевания активизируются тромбоциты, что повышает секрецию различных биологически активных веществ и усиливает процесс воспаления в слизистой оболочке кишечника, что поддерживает воспалительный процесс и увеличивает проницаемость сосудов.

Известно, что в период острой фазы заболевания, как при язвенном колите, так и при любом воспалительном процессе, отмечается повышение количества лейкоцитов. В исследованиях доказано, что изменения лейкоцитарного звена могут наблюдаться при приеме гормональной терапии, а также на фоне терапии тиопуринами.

Несмотря на это, повышение лейкоцитов «не является специфическим маркером воспалительной активности язвенного колита, в настоящее время продолжается поиск других показателей лейкоцитарного звена» [22, 131], обладающих большей чувствительностью и специфичностью [22, 131].

Еще один лабораторный показатель активности воспалительного процесса – это скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При язвенном колите СОЭ является информативным маркером активности воспалительного процесса, однако «медленно достигает своего максимального значения и впоследствии медленно снижается» [111]. Следовательно, «СОЭ следует рассматривать как скрининговый тест, который не имеет специфичности, но в совокупности с другими лабораторными показателями может эффективно применяться для диагностики системной воспалительной реакции» [35].

В отличие от скорости оседания эритроцитов, синтез С-реактивного белка увеличивается уже в первые 6 часов от начала воспаления, а концентрация в крови может увеличиваться в 100 раз в течение 24 часов [43].

Активность заболевания ЯК имеет высокую корреляцию с концентрацией СРБ [120]. «При этом СРБ, по сравнению с СОЭ, считается более информативным показателем, так как быстро достигает максимального значения от начала

воспалительного процесса и также быстро нормализуется по мере уменьшения воспаления. Также, по результатам исследований, СРБ является более чувствительным и специфичным методом диагностики воспаления по сравнению с СОЭ» [120].

В большинстве случаев повышение СРБ у пациентов с язвенным колитом наблюдается в период тяжелой атаки [97]. В зарубежных источниках описано, что при ЯК не всегда повышается концентрация СРБ, а чаще всего остается в пределах референсных значений. Возможное объяснение: при ЯК поражается преимущественно слизистая оболочка кишечника, однако данная теория в настоящее время достоверно не изучена.

Несомненно, С-реактивный белок является информативным показателем воспаления при язвенном колите, однако для более точной диагностики предпочтительней использовать его в комплексе с другими лабораторными показателями.

Еще один лабораторный показатель, хорошо коррелирующий с активностью язвенного колита – это альбумин. В период обострения язвенного колита показатель альбумина может снижаться не менее чем на 25% [35]. Согласно проведенным исследованиям, если при язвенном колите отмечался низкий уровень альбумина, то в дальнейшем возникала необходимость в применении азатиоприна, генно- инженерных биологических препаратов, а также хирургического лечения [133].

1.3.2. Маркеры кишечного воспаления при язвенном колите

К основным маркерам кишечного воспаления относится фекальный кальпротектин, являющийся неинвазивным и достаточно информативным методом оценки воспалительного процесса на всем протяжении кишечника. Впервые его применение в педиатрической практике описали Fagerhol M. и соавт. в 1980 году [50].

ФК – «представляет собой кальцийзависимый белок с молекулярной массой 36 кДа. ФК является основным белком нейтрофилов и макрофагов, на который приходится около 60% цитозольного белка клеток» [10].

«Фекальный кальпротектин, содержащийся со всех жидкостях организма, обладает бактерицидной активностью и пропорционально степени воспаления ингибирует металлопротеиназы, а также индуцирует клеточный апоптоз в клетках. Достаточно всего 5 г биоматериала для достоверного определения уровня ФК. ФК равномерно распределяется по фекалиям, устойчив к воздействию бактериальной флоры и остается стабильным в стуле в течение 1 недели при комнатной температуре» [133].

Повышение уровня фекального кальпротектина является предиктором обострения язвенного колита. В мировой литературе описана сильная корреляция между ФК и эндоскопической активностью язвенного колита [97].

В большинстве исследований уровень ФК более 250 мкг/г, как у детей, так и у взрослых, является пороговым значением для прогнозирования обострения язвенного колита [41, 61, 86, 113].

Однако ФК повышается не только при воспалительных заболеваниях кишечника, но и на фоне инфекционного процесса, приеме лекарственных препаратов, муковисцидозе, пищевой аллергии, что должно учитываться при постановке диагноза и последующем мониторинге заболевания.

1.3.3. Серологические маркеры при язвенном колите

Дополнительным неинвазивным методом исследования «для проведения дифференциальной диагностики между ВЗК являются антитела к сахаромицетам (ASCA) и антинейтрофильные антитела (ANCA)» [27].

При ЯК ASCA-антитела встречаются только у 10% пациентов, в свою очередь ANCA определяется у 60% больных ЯК [97].

ANCA-антитела — это аутоантитела, которые «образуются к различным ферментам и содержатся в азурофильных гранулах нейтрофилов и моноцитов. Выделяют 4 типа антител: цитоплазматические антинейтрофильные антитела – сANCA, перинуклеарные антинейтрофильные антитела – рANCA и атипичные антинейтрофильные антитела – хANCA» [62].

При ЯК в 60% случаев определяются pANCA, при БК толстого кишечника «только в 20% случаев, однако для постановки окончательного диагноза их чувствительность и специфичность недостаточны» [62].

Для ЯК как у детей, так и у взрослых, высокой чувствительностью и специфичностью (58% и 93% соответственно) обладают cANCA, взаимодействующие с протеиназой-3 (PR3-ANCA) [62].

В зарубежной литературе все чаще встречается описание применения более современных серологических маркеров:

- антитела к гликанам бактериальной стенки;
- антитела к мембранному белку *Escherichia coli* (OmpC);
- желудочные аутоантитела против бокаловидных клеток (gGAB),
- экзокринные панкреатические аутоантитела (PAB);
- аутоантитела против бокаловидных клеток (GAB).

Однако встречаемость этих маркеров не превышала 20–40% у пациентов с ВЗК, в связи с чем их применение не получило широкого распространения [16, 62, 90].

Таким образом, в настоящее время наиболее информативным серологическим маркером язвенного колита является PR3-ANCA [62, 90].

1.4. Обзор современных инструментальных методов диагностики степени активности язвенного колита у детей

«Согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN) диагностика язвенного колита сочетает в себе данные анамнеза, осмотра, лабораторного обследования, проведения эндоскопического исследования с взятием биопсии для морфологического исследования» [72].

1.4.1. Эндоскопические методы диагностики

Эндоскопические методы диагностики, а именно илеоколоноскопия является обязательным методом диагностики ЯК. Специфические эндоскопические признаки язвенного колита отсутствуют, однако наиболее информативными

изменениями, характерными для активности язвенного колита, являются контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, наличие эрозивно-язвенных дефектов. С помощью илеоколоноскопии можно оценить протяженность поражения, а также использовать «для дальнейшего мониторинга заживления слизистой оболочки на фоне проводимой терапии» [30, 40, 98].

«Эндоскопическое исследование рекомендовано проводить при постановке диагноза, существенных изменениях схемы лечения и затруднениях в оценке клинической картины. Илеоколоноскопию у детей не следует проводить рутинно при легкой степени активности или в период ремиссии» [23].

При тяжелом течении язвенного колита, для контроля эффективности терапии при левосторонней локализации, предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам диагностики, таким как ректосигмоскопия [77, 119].

Илеоколоноскопию необходимо проводить с биопсией слизистой оболочки для оценки состояния толстого отдела кишечника [40].

1.4.2. Ультразвуковая эндосонография

В связи с совершенствованием методов диагностики в последнее десятилетие, широкое внимание привлекло применение эндоскопической ультрасонографии, сочетающей в себе возможности эндоскопической и ультразвуковой визуализации [3, 15]. С помощью эндоскопической ультрасонографии возможно проводить осмотр слизистой оболочки и нижележащих слоев стенки кишки, что позволяет оценивать толщину и структуру кишечной стенки, в том числе прямой кишки, что является преимуществом перед трансабдоминальной ультразвуковой диагностикой, степень выраженности кровотока в ней, увеличение мезентериальных лимфатических узлов, тем самым оценивать изменение активности и тяжести заболевания. Активность воспалительного процесса в кишечной стенке оценивается по степени выраженности кровотока с использованием режима цветового доплеровского картирования [28].

Несмотря на то, что данный метод исследования хорошо зарекомендовал себя в диагностике хронического и острого панкреатита, в том числе и у детей, существуют немногочисленные публикации о применении эндоскопической ультрасонографии при язвенном колите у взрослых [38, 49, 73, 99, 100].

В исследованиях Dağlı U. и соавт. было выявлено, что при язвенном колите критерием активности является утолщение третьего эхослоя [38]. Исследование Roushan N. и соавт. доказало, что при язвенном колите утолщается слизистая оболочка, а также была установлена связь между увеличением толщины кишечной стенки и активностью заболевания [99]. Rustemovic N. и соавт. исследовали кишечную стенку в стадию активного воспаления и в период ремиссии, было установлено, что при увеличении активности заболевания увеличивается толщина кишечной стенки. Также было доказано, что толщина кишечной стенки при болезни Крона выше, чем при язвенном колите [100]. А ученые из Германии доказали, что увеличение регионарных лимфатических узлов характерно только для болезни Крона [49].

Публикации применения эндоскопической ультрасонографии при язвенном колите у детей, как в России, так и за рубежом, отсутствуют, что требует дальнейших исследований в данной области.

1.4.3. Ультразвуковая диагностика

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование толстой кишки – это неинвазивный, доступный метод исследования, который не требует применения анестезии и хорошо переносится пациентами [55]. С помощью ультразвуковой диагностики можно получить данные о распространенности воспалительного процесса, локализации поражения, толщине кишечной стенки, степени выраженности кровотока и гаустрации, определить наличие стеноза и супрастенотических расширений, внутрибрюшного жира и внекишечных проявлений. Однако при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике существуют ограничения в оценке изменений в прямой кишке, из-за ее анатомического расположения. Активность воспалительного процесса в кишечной

стенке также определяется по степени выраженности кровотока с использованием цветового доплеровского картирования [28].

Для визуализации прямой кишки у взрослых используется трансперитонеальный чрескожный доступ или применяется ректальный (полостной) датчик. Данный метод требует специальной подготовки с проведением очистительных клизм, что сопряжено с определенным дискомфортом для маленьких пациентов.

Nylund K. и соавт. в своем исследовании применяли пероральное введение полиэтиленгликоля, которое улучшало качество изображения, а следовательно, и точность диагностики [89]. Однако объем жидкости, который необходимо было употребить для выполнения данного исследования, достигал 2 литров, что трудно выполнимо в детском возрасте. Зарубежные авторы уделяют большое внимание ультразвуковой диагностике кишечника с внутривенным введением контрастного вещества. Так, EFSUMB в 2011 году подробно описала роль ультразвуковой диагностики с контрастным веществом при воспалительных заболеваниях кишечника, была описана «возможность оценки активности заболевания, дифференциальная диагностика между фиброзными трансформациями и воспалительными стриктурами» [89], выявление осложнений. Однако стоит помнить, что контрастное вещество представляет собой микропузырьки газа, которые находятся в сосудистом русле короткий промежуток времени, что ограничивает продолжительность исследования. В нашей стране данный метод исследования не прошел апробацию в педиатрической практике.

Наиболее важным параметром воспаления толстой кишки, которое можно измерить с помощью ультразвуковой диагностики является толщина кишечной стенки. Однако в мировой литературе до сих пор нет единого мнения по значению нормальной толщины кишечной стенки. Elsa A van Wassenaeer и соавт. оценивали толщину кишечной стенки в различных сегментах кишечника у здоровых детей и разницу в толщине стенки кишечника между возрастными категориями. Было определено, что толщина кишечной стенки толстой кишки варьируется от 1,0 мм до 1,9 мм. Средняя толщина стенки толстой кишки больше у детей в возрасте 15-19

лет по сравнению с 0-4 годами (диапазон разницы: 0,3-0,5 мм [$P < 0,02$]) [128]. В систематическом обзоре диагностической точности УЗИ у детей с ВЗК, который включал 14 исследований, значения толщины кишечной стенки варьировались от 1,5 мм до 4 мм [127]. Основными причинами таких различий «могут быть технические характеристики УЗИ-аппаратов и датчиков сканирования, дозированная внешняя компрессия при исследовании, измерение показателей по время перистальтической активности» [15].

Вторым наиболее часто используемым параметром воспаления является кровоток в кишечной стенке, который измеряется с помощью цветовой доплерографии. Наличие кровотока может быть оценено с помощью шкалы Лимберга [67, 74]. Эта шкала выделяет 4 степени кровотока: без признаков активности, в виде небольших пятен, длинных растяжек и длинных растяжек в брыжейке и по данным Sasaki T. и соавт. хорошо коррелирует с эндоскопической и гистологической активностью заболеваний [103].

Еще часто используемыми параметрами воспаления являются потеря дифференцировки слоев кишечной стенки, наличие мезентериального жира и увеличенных лимфатических узлов [19, 42, 52, 127]. Данные изменения характерны больше для болезни Крона [49], однако в исследовании Scarallo L. и соавт. описано появление мезентериального жира при тяжелом течении язвенного колита [104].

Для взрослого контингента было разработано несколько индексов ультразвуковой активности, состоящих из вышеупомянутых переменных [29, 96]. В педиатрической практике исследования в этой области ограничены. Civitelli F et al. разработали педиатрический ультразвуковой индекс активности язвенного колита, сочетающий в себе толщину кишечной стенки, наличие кровотока, потерю гаустрации и дифференцировки слоев кишечной стенки [36]. Данный индекс обладал чувствительностью и специфичностью 100% и 93%, соответственно и сильно коррелировал с клинической ($R_s = 0,94$) и эндоскопической активностью ($R_s = 0,90$) заболевания ($P < 0001$). Второй индекс, Simple Pediatric Activity Ultrasound Score, был разработан Kellar A. и соавт. и включает в себя толщину кишечной

стенки, наличие кровотока и мезентериального жира [67]. Чувствительность и специфичность этого индекса были 100% и 95% соответственно.

Ультразвуковая диагностика кишечника может быть использована не только для оценки активности заболевания в один момент времени, но также и для мониторинга реакции на лечение. Так в исследовании Dillman JR et al. и Dolinger MT et al. отмечалось уменьшение толщины кишечной стенки, снижение активности кровотока на инфликсимабе у детей с болезнью Крона, что отражало реакцию на лечение [46, 47]. А Scarallo L. и соавт. провели ретроспективное исследование у 52 детей с острым тяжелым язвенным колитом. В этом исследовании ультразвуковая диагностика была выполнена на 3-й день приема стероидов, на фоне которой отмечалось, как увеличение толщины кишечной стенки ($>3,4$ мм), так и потеря гаустрации, что доказывало неэффективность проводимой терапии стероидами. Данные исследования показали, что УЗИ кишечной стенки можно использовать в качестве инструмента прогнозирования терапевтического ответа у детей с острым тяжелым колитом.

Несмотря на хорошие результаты опубликованных исследований как у детей, так и у взрослых [54, 57, 108, 116, 124], ультразвуковая диагностика при язвенном колите не является рутинным методом исследования. Несомненно, ультразвуковая диагностика не сможет заменить эндоскопические методы исследования, однако может быть информативным и доступным методом оценки воспалительной активности в толстой кишке в педиатрической практике.

1.4.4. Магнитно-резонансная томография

В связи с ростом заболеваемости ЯК продолжается поиск неинвазивных методов диагностики.

В педиатрической практике «наибольшее распространение получила магнитно-резонансная энтерография» [58]. «С помощью данного метода диагностики возможно детально оценить толщину стенок кишечника, брыжейку, а также строение прилежащих мягких тканей без применения инвазивных методов и

ионизирующего излучения. Однако данный метод требует применения наркоза у пациентов раннего возраста» [106].

«Двойное контрастирование» используется при проведении МР-энтерографии: сначала пациент выпивает пероральное контрастное вещество, тем самым «позволяя более точно оценить состояние кишечника за счет его расширения, далее происходит внутривенное введение контрастного вещества для диагностики и оценки пораженных сегментов кишечника, а также исключения осложнений, таких как внутрибрюшные абсцессы и свищевые ходы» [106]. Данный метод диагностики имеет возрастные ограничения, так как объем контрастного вещества, который необходимо выпить достигает 1–1,5 литра, что трудно выполнимо у детей раннего возраста.

Также с помощью МРТ возможно выявление первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [80], сакроилеита и анкилозирующего спондилоартрита, которые являются частыми внекишечными проявлениями язвенного колита [31].

МРТ играет важную роль при дифференциальной диагностике между ВЗК, выявлении внекишечных проявлений болезни, а также воспаленных и фиброзированных участков кишечника [18, 58, 106].

1.4.5. Компьютерная томография

У детей младшего возраста отмечается более высокая степень активности язвенного колита, по сравнению со взрослыми, развитие тяжелых осложненных форм. С помощью компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости при язвенном колите возможно выявление осложнений, таких как непроходимость или перфорация кишечника [115].

КТ-энтерография с использованием перорального контрастного вещества «в последние годы нашла успешное применение для оценки состояния стенки кишечника. За счет контрастного вещества происходит растяжение кишечника, что обеспечивает визуализацию слизистой оболочки и степень ее воспаления» [132].

Несмотря на то, что КТ-энтерография является информативным методом исследования, в детской практике применение ее ограничено, из-за воздействия

ионизирующего излучения. В мировой литературе описано, что действие рентгеновского излучения увеличивает риск развития колоректального рака [132].

1.4.6. Видеокапсульная эндоскопия

Для проведения дифференциальной диагностики между БК и ЯК ведущую роль занимают эндоскопические методы диагностики, а именно илеоколоноскопия и ЭГДС. Однако данные методы диагностики не пригодны для оценки состояния тонкой кишки. Полный осмотр тонкой кишки возможно провести только при видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) [88].

ВКЭ является неинвазивным и информативным методом исследования. Несмотря на это, с помощью ВКЭ «невозможно провести забор материала для морфологического исследования, также есть риск задержки капсулы при наличии стриктур в кишечнике, требуется тщательная подготовка к исследованию в виде применения слабительных препаратов, а стоимость исследования достаточно высока, что можно считать недостатками данного метода» [9, 24, 88].

1.5. Обзор современных схем лечения язвенного колита у детей

Лечение детей с язвенным колитом предполагает использование различных методов терапии, направленных на достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, профилактику хирургических осложнений, своевременное проведение хирургического лечения при необходимости [44].

Варианты схем терапии включают 5-аминосалициловую кислоту, глюкокортикостероиды, тиопурины и ГИБ-препараты, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли, анти-интегрины и блокаторы янус-киназ. Выбор вида лечения зависит от тяжести течения язвенного колита, «протяженности поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений язвенного колита» [2, 17].

Лечение подразумевает ступенчатую схему «step-up», когда терапия начинается с минимального воздействия с последующим использованием более

агрессивных терапевтических агентов. Терапией первой линии при легкой и умеренной степени активности язвенного колита являются препараты группы 5-АСК. Терапией второй линии при неэффективности терапии 5-АСК, а также при тяжелой форме язвенного колита является назначение гормональной терапии в сочетании с цитостатическими иммунодепрессантами [17, 44, 114]. При неэффективности проводимой терапии, развитии гормонзависимого варианта течения язвенного колита, назначается генно-инженерная биологическая терапия, являющаяся терапией третьей линии. Препаратом первой линии генно-инженерной терапии наиболее часто является Инфликсимаб [123]. При потере эффективности терапией инфликсимабом или при непереносимости препарата назначается биологическая терапия – Адалимумаб [123]. Биологический препарат третьей линии – Ведолизумаб применяется только при потере ответа или непереносимостью препаратов анти-ФНО-альфа [26, 60, 68]. Применение Ведолизумаба у детей с язвенным колитом ограничено в связи с назначением препарата off-label. В 2018 году в России был зарегистрирован новый препарат для лечения умеренной и тяжелой формы язвенного колита у взрослых, тофацитиниб – это неселективный ингибитор семейства JAK для перорального приема, действующий преимущественно на JAK-1 и JAK-3. У детей, в настоящее время, данный препарат также назначается off-label, только при неэффективности ранее проводимой терапии.

Для оценки ответа на лечение пациенты нуждаются в динамическом обследовании. Международной организацией по изучению воспалительных заболеваний кишечника 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 заживления слизистой оболочки толстой кишки» [122]. Достижение долгосрочной цели связано с благоприятными исходами у пациентов с язвенным колитом. Несмотря на то, что эндоскопическая ремиссия представляет собой самую важную цель лечения,

согласно проведенным исследованиям у трети пациентов с эндоскопическим заживлением сохраняется морфологическая активность заболевания [21, 32, 84, 93]. Исследования зарубежных авторов продемонстрировали, что при язвенном колите гистологическая активность, даже при достижении эндоскопической ремиссии, связана с более высокими показателями рецидивов, длительным использованием кортикостероидов и долгосрочными осложнениями — это подтверждает, что гистологическое заживление может представлять собой потенциальную цель лечения [39, 59, 94, 129]. Тем не менее, гистологическое заживление не было официально одобрено консенсусом STRIDE-II в качестве цели лечения в клинической практике [122].

Это включает в себя длительную клиническую ремиссию, уменьшение вероятности операций, меньшее количество госпитализаций и улучшение качества жизни.

Глава 2. 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).

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

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.

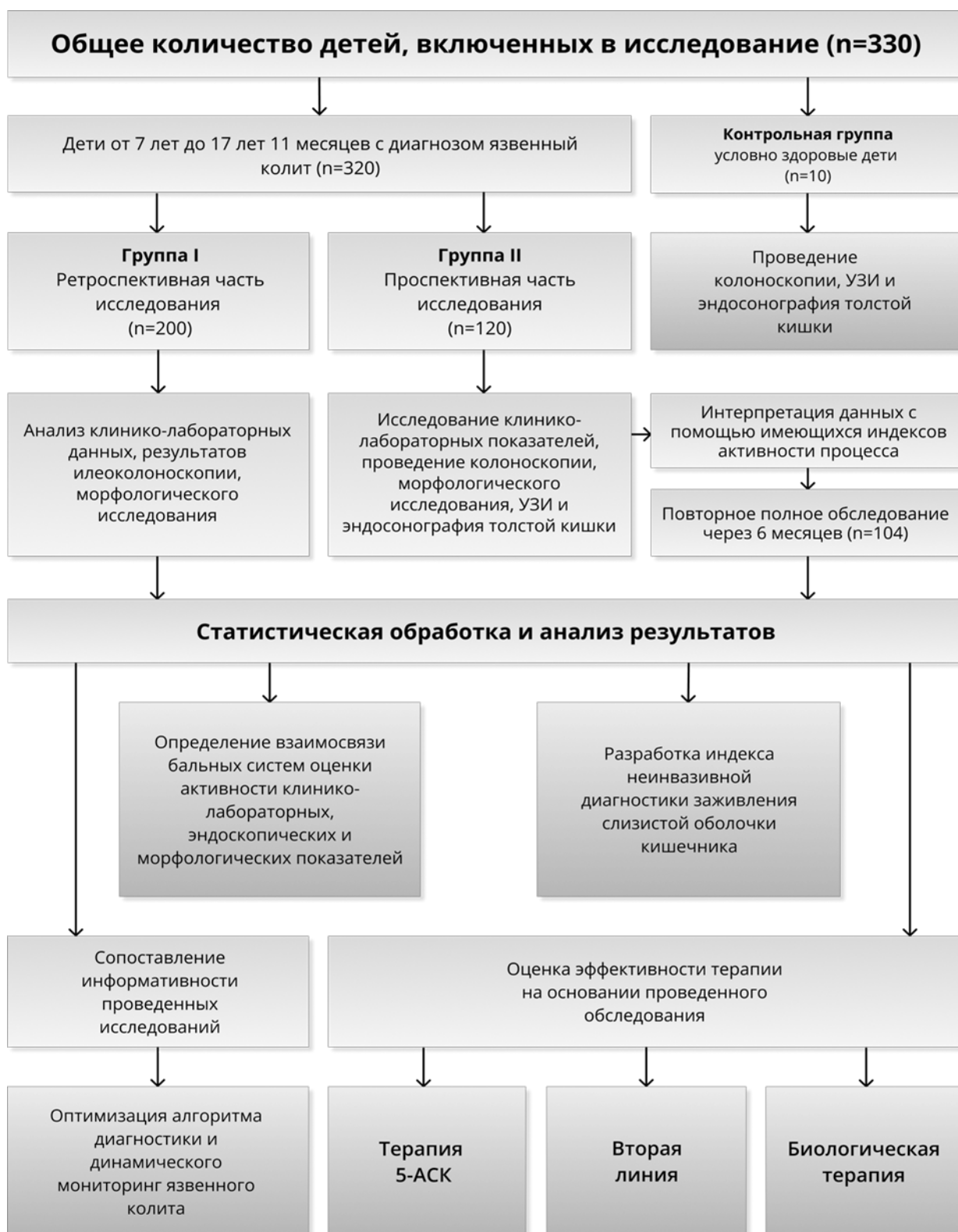


Рисунок 1 – Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование

Критерии включения:

1) ретроспективная часть:

– возраст от 7 до 17 лет 11 месяцев;

- подтвержденный диагноз язвенный колит;
- пациенты с проведенным обследованием, включающим лабораторное исследование, илеоколоноскопию, морфологическое исследование толстой кишки;
- наличие добровольного информированного согласия на проведение обследований от пациентов в возрасте 14–18 лет и законных представителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста;

2) проспективная часть:

- возраст от 7 до 17 лет 11 месяцев;
- подтвержденный диагноз язвенный колит;
- наличие добровольного информированного согласия на проведение обследований и на участие в исследовании от пациентов в возрасте 14–18 лет и законных представителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста;
- пациенты с проведенным обследованием, которое включало илеоколоноскопию, лабораторное исследование, ультразвуковое исследование толстой кишки, морфологическое исследование толстой кишки, эндоскопическую ультрасонографию;
- пациенты, получающие 5-АСК, терапию второй линии, ГИБП (Инфликсимаб, Адалimumаб, Ведолизумаб).

Критерии невключения:

- возраст младше 7 лет;
- отсутствие результатов проведенных исследований;
- плохое качество исследования и невозможность точной интерпретации полученных результатов;
- наличие CMV-инфекции и клостридий;
- отсутствие добровольного информированного согласия на проведение обследований и на участие в исследовании.
- наличие оперативных вмешательств на толстой кишке, иммуноопосредованные заболевания, другие причины мальабсорбции, психиатрические заболевания, острый инфекционный процесс;

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией¹, Информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 14–18 лет и от родителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста².

Локальный независимый этический комитет ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России одобрил исследование (протокол № 10 от 19.11.2019).

2.2. Методы исследования

Диагноз язвенный колит был установлен на основании критериев ESPGAN.

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 натошак 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

¹ Принята в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотрена в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия).

² Согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22.07.1993 № 5487-1.

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) (Таблица 5). «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» [48, 121].

Для оценки эндоскопической активности ЯК у детей использовался эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS) (Таблица 6). Использовались следующие критерии: 0–2 балла – наличие эрозий и язв, 1–4 балла – кровотечения, 0–2 балла с – степень выраженности сосудистого рисунка. Оценивался наиболее пораженный сегмент толстой кишки [63, 64, 82]. Критерии оценки UCEIS: ремиссия – 0-1 балл, минимальная активность – 2-4 балла, умеренная активность – 5-6 баллов, высокая активность – 7-8 баллов [55, 63].

«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». [78]. 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»

Таблица 5 – Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) [118]

Критерий	Баллы
Боль в животе	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильные боли	10
Ректальные кровотечения	
Нет	0
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	10
Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
Значительное количество (более 50% количества стула)	30
Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
Частота стула за 24 часа	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызывающий пробуждение)	
Нет	0
Есть	10
Уровень активности	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10

Таблица 6 – Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS) [117]

Оценивается наиболее пораженный участок	Баллы
Сосудистый рисунок	
Норма	0
пятнистая или размытая	1
полное отсутствие	2
Кровотечение	
Отсутствие	0
Небольшие сгустки крови (легко смывающиеся)	1
Небольшое количество крови в просвете	2
Спонтанное кровотечение даже после отмывания слизистой	3
Эрозии и язвы	
Отсутствие	0
Эрозии	1
Поверхностные язвы	2
Глубокие язвы	3

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 [28]. 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; во II группе – 5-аминосалициловую кислоту, гормональную и цитостатическую терапию; в III группе – Ингибитор ФНО-альфа (Адалимумаб); в IV группе – Ингибитор ФНО-альфа (Инфликсимаб); в V группе – Иммуносупрессивное биологическое средство с селективным воздействием на кишечник (Ведолизумаб) (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика терапии у пациентов с ЯК (N = 104)

Группы препаратов	Количество больных, %
I группа (5-АСК)	9 (8,7)
II группа (5-АСК, гормональная и цитостатическая терапия)	50 (48,1)
III группа (Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (Адалимумаб))	8 (7,7)
IV группа (Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (Инфликсимаб))	22 (21,1)
V группа (Иммуносупрессивное биологическое средство с селективным воздействием на кишечник (Ведолизумаб))	15 (14,4)

Терапию назначали согласно клиническим рекомендациям «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.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

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.

Глава 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛАБОРАТОРНЫХ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ. ИНДЕКС ЗАЖИВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Определить взаимосвязь бальных систем оценки активности клинико-лабораторных, эндоскопических и морфологических показателей у детей с язвенным колитом.

2. Разработать индекс неинвазивной диагностики заживления слизистой на основе клинико-лабораторных параметров при язвенном колите у детей.

При язвенном колите у детей определение воспалительной активности «необходимо для назначения соответствующей терапии, оценки ее эффективности в динамике и своевременной коррекции, а также для определения длительности и кратности наблюдения. Оценка активности язвенного колита у детей в настоящее время основывается на комплексном обследовании ребенка и включает в себя сбор анамнеза, клинические и лабораторные показатели, результаты эндоскопического и морфологического исследования».

3.1. Общая характеристика обследуемых пациентов с язвенным колитом в ретроспективной группе

В ретроспективное исследование с полным проведенным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием вошло 200 пациентов (98 девочек, 102 мальчика) в возрасте от 7 до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом ЯК. Средний возраст на момент обследования составил 14,42 (Q1 – Q3 11,00–16,33) лет (min – 7, max – 17,92 лет).

Пациенты были распределены (Рисунок 2) на группы:

- 17 – высокой степени клинической активности (более 65 баллов);
- 40 – умеренной степени активности (35–64 балла);
- 63 – в стадии низкой клинической активности (11–34 балла);
- 80 – в стадии клинической ремиссии (0–10 баллов).

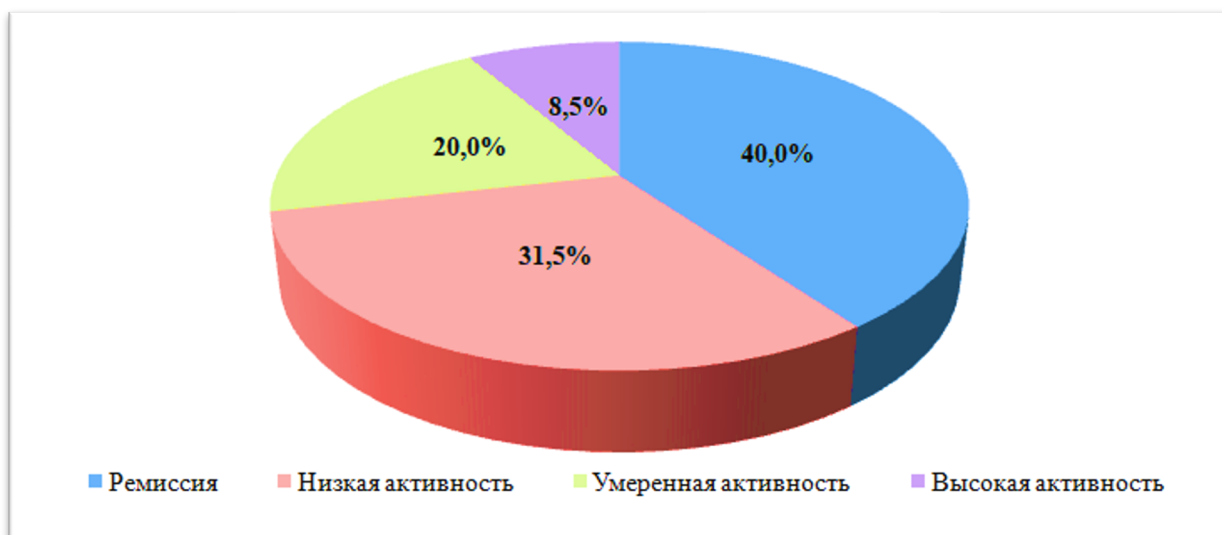


Рисунок 2 – Распределение обследуемых пациентов с ЯК в зависимости от клинической активности заболевания по шкале PUCAI ($n = 200$)

Илеоколоноскопия проводилась по клиническим показаниям всем обследуемым детям. На Рисунке 3 показано распределение пациентов в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале UCEIS:

- 9 пациентов имели высокую эндоскопическую активность;
- 29 человек находились в эндоскопической ремиссии;
- 34 пациентов имели умеренную эндоскопическую активность;
- 128 человек имели минимальную эндоскопическую активность,

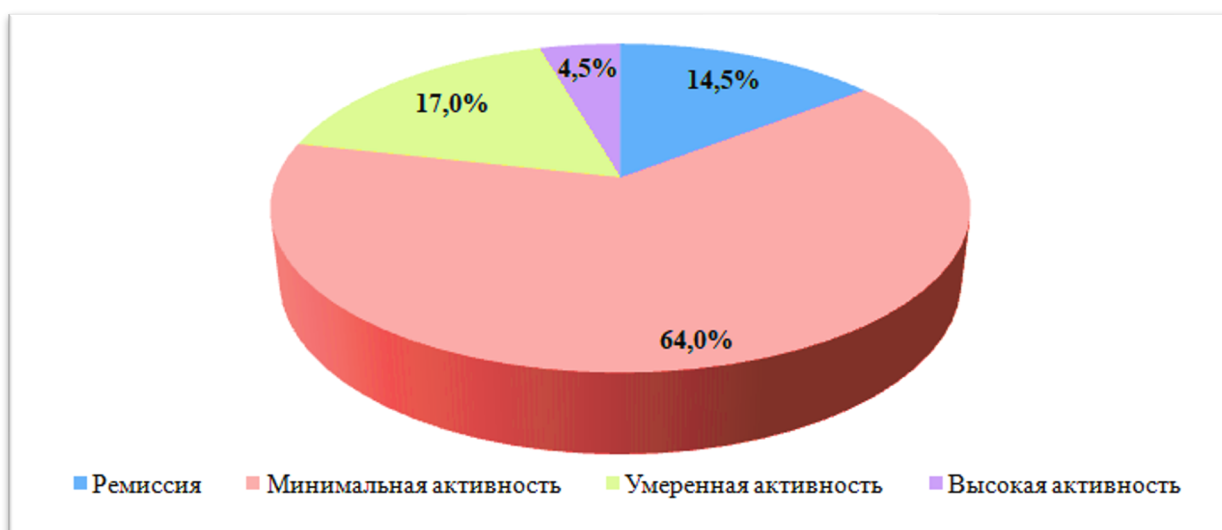


Рисунок 3 – Распределение обследуемых пациентов с ЯК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS ($n = 200$)

Во время проведения эндоскопического исследования всем детям была взята биопсия с последующей оценкой степени морфологической активности. Распределение пациентов в зависимости от морфологической активности представлено на Рисунке 4.

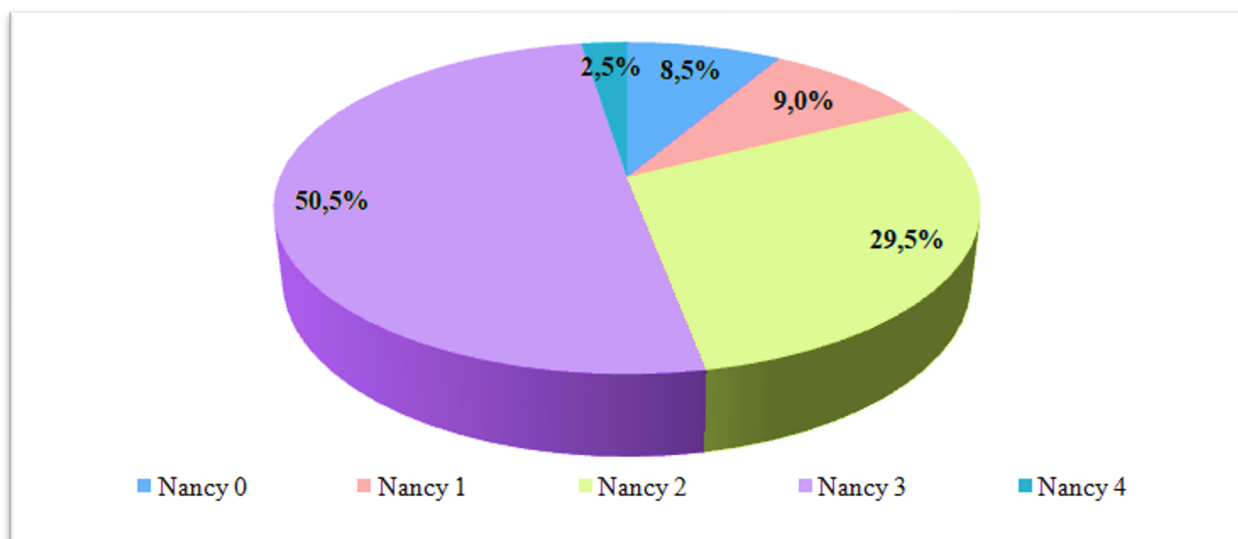


Рисунок 4 – Распределение обследуемых пациентов с ЯК в зависимости от степени морфологической активности заболевания по шкале Nancy ($n = 200$)

Согласно оценке степени морфологической активности по шкале Nancy 17 пациентов имели отсутствие гистологической активности заболевания, 18 имели хроническую воспалительную инфильтрацию без острых воспалительных инфильтратов, 59 пациентов имели минимальную гистологическую активность, 101 умеренную и 5 тяжелую морфологическую активность заболевания.

3.2. Взаимосвязь балльных систем клинической и эндоскопической активности язвенного колита

Для определения взаимосвязи клинической и эндоскопической активности язвенного колита в нашем исследовании использовался Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) (минимальный балл – 0, максимальный 80 баллов), для оценки эндоскопической активности использовали Эндоскопический индекс активности язвенного колита (UCEIS) (минимальный балл 0, максимальный 7 баллов) (Таблица 8).

Таблица 8 – Описательная статистика индексов клинической и эндоскопической активности.

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Индекс UCEIS	3	2 – 4	200	0	7
Индекс PUCAI	20	5 – 35	200	0	80

Примечание – n – количество больных; min – минимальное значение индекса; max – максимальное значение индекса

По данным проведенного анализа, представленного в Таблице 9, было выявлено, что при нарастании клинической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) нарастание эндоскопической активности язвенного колита.

Таблица 9 – Зависимость индекса клинической (PUCAI) активности от индекса эндоскопической активности (UCEIS) ($n = 200$)

Показатели	Индекс UCEIS			p
	Легкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Индекс PUCAI, Me [Q ₁ ; Q ₃]	5 [2; 15]	20 [10; 40]	60 [45; 70]	< 0,001*

Примечание – Me – медиана значений; Q₁ – Q₃ – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При легкой степени эндоскопической активности индекс PUCAI минимально соответствовал 2 баллам, максимально не превышал 15 баллов, при умеренной степени активности минимально отмечалось 10 баллов, максимально 40 баллов, при высокой степени активности минимально сумма баллов составляла 45 баллов, максимально 70 баллов.

Для оценки взаимосвязи между индексом PUCAI и UCEIS был проведен корреляционный анализ (результаты представлены в Таблице 10).

Была выявлена заметная теснота прямой связи при оценке корреляционных связей индекса PUCAI и UCEIS. Полученный результат доказывает, что клиническая картина недостаточно отражает состояние слизистой оболочки толстой кишки.

Таблица 10 – Взаимосвязь клинического индекса PUCAI и эндоскопического индекса UCEIS ($n = 200$).

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	R_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс UCEIS – Индекс PUCAI	0,572	Заметная	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Зависимость индекса PUCAI от индекса UCEIS описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 8,251 \times X_{\text{индекс UCEIS}} - 4,391.$$

При увеличении индекса UCEIS на 1 следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 8,251. Полученная модель объясняет 39,4% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 5).

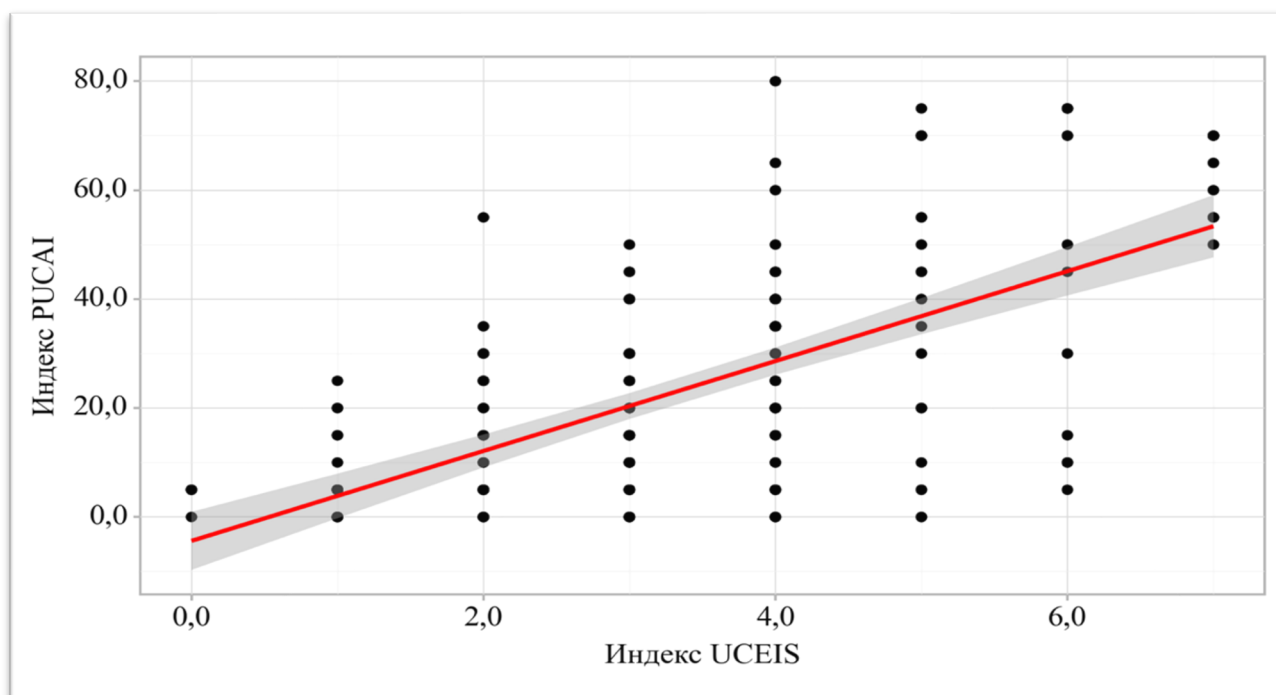


Рисунок 5 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI и эндоскопического индекса UCEIS ($n = 200$)

3.3. Взаимосвязь балльных систем клинической и морфологической активности язвенного колита

Для определения взаимосвязи клинической и морфологической активности язвенного колита применяли Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI), для оценки морфологической активности – индекс Nancy (Таблица 11).

Таблица 11 – Описательная статистика индекса морфологической активности Nancy ($n = 200$)

Показатели	Категории	Абс.	%	95%-й ДИ
Индекс Nancy	Nancy 4	5	2,5	0,8–5,7
	Nancy 3	101	50,5	43,4–57,6
	Nancy 2	59	29,5	23,3–36,3
	Nancy 1	18	9,0	5,4–13,9
	Nancy 0	17	8,5	5,0–13,3

Примечание – ДИ – доверительный интервал

Для определения зависимости между индексом PUCAI и Nancy был проведен сравнительный анализ (результаты представлены в Таблице 12).

Таблица 12 – Зависимость клинического индекса PUCAI от морфологического индекса Nancy ($n = 200$)

Показатель	Категории	Индекс PUCAI			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Индекс Nancy	Nancy 4	40,00	20,00–55,00	5	< 0,001* p ₀₋₃ < 0,001 p ₀₋₄ = 0,023 p ₁₋₃ = 0,013 p ₂₋₃ = 0,046
	Nancy 3	25,00	10,00–45,00	101	
	Nancy 2	15,00	5,00–30,00	59	
	Nancy 1	5,00	5,00–17,50	18	
	Nancy 0	5,00	5,00–10,00	17	

Примечание – Me – медиана значений; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами: p₀₋₃ – ремиссия – умеренная активность ЯК, p₀₋₄ – ремиссия – высокая активность ЯК, p₁₋₃ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – умеренная активность ЯК, p₂₋₃ – минимальная – умеренная активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

В соответствии с результатами, представленными в Таблице 12, при оценке зависимости индекса PUCAI от индекса Nancy, было выявлено нарастание 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 (Таблица 13).

Таблица 13 – Взаимосвязь клинического индекса PUCAI и морфологического индекса Nancy ($n = 200$).

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс Nancy - Индекс PUCAI	0,367	Умеренная	< 0,001*
<i>Примечание</i> – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).			

При оценке связи индекса PUCAI и индекса Nancy была установлена умеренной тесноты прямая связь, что доказывает, что клиническая картина не полностью отражает заживление слизистой оболочки толстой кишки.

Наблюдаемая зависимость индекса PUCAI от индекса Nancy описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 8,061 \times X_{\text{индекс Nancy}} + 4,751.$$

При увеличении индекса Nancy на 1 следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 8,061.

Полученная модель объясняет 13,5% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 6).

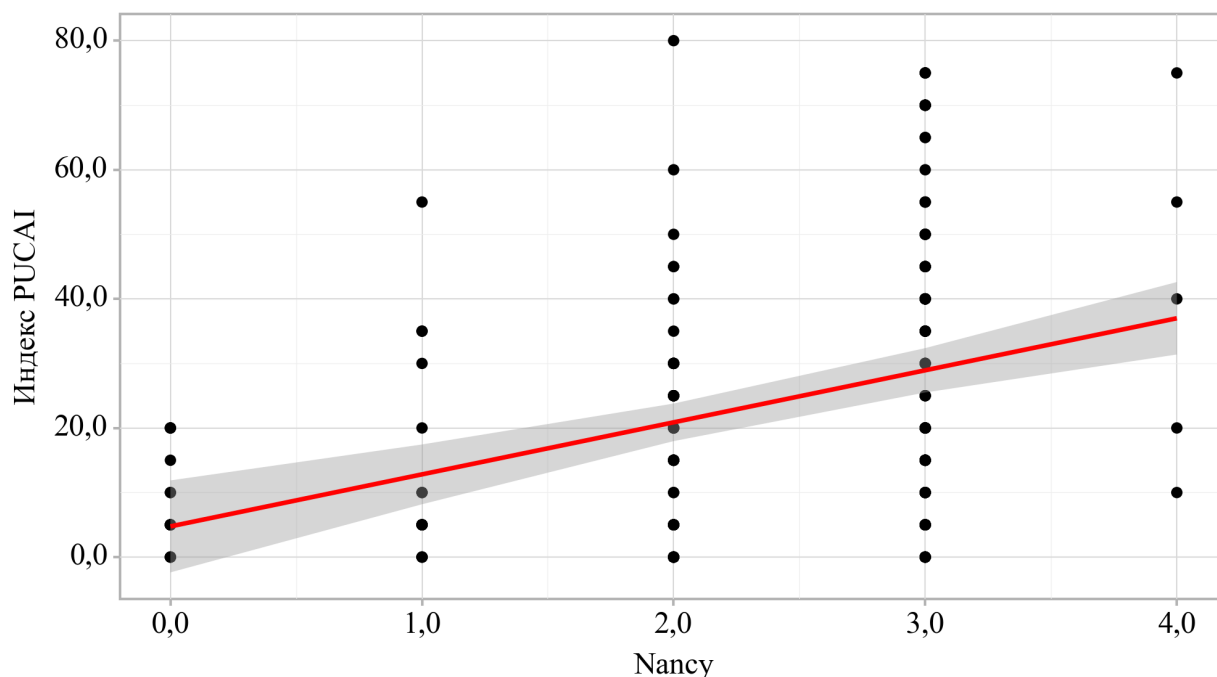


Рисунок 6 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUSAI и морфологического индекса Nancy ($n = 200$).

3.4. Взаимосвязь балльных систем эндоскопической и морфологической активности язвенного колита

Для определения взаимосвязи эндоскопической и морфологической активности язвенного колита использовался Эндоскопический индекс активности язвенного колита (UCEIS), для оценки морфологической активности индекс Nancy. По данным проведенного анализа, представленного в Таблице 14, было выявлено, что при нарастании эндоскопической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение морфологической активности язвенного колита.

Таблица 14 – Зависимость индекса эндоскопической активности (UCEIS) от индекса морфологической активности (Nancy) ($n = 200$)

Показатели	Категории	Индекс Nancy, абс. (%)					p
		Nancy 0	Nancy 1	Nancy 2	Nancy 3	Nancy 4	
UCEIS	Легкая активность	13 (22,0%)	15 (25,4%)	19 (32,2%)	12 (20,3%)	0 (0,0%)	< 0,001
	Умеренная активность	4 (3,3%)	3 (2,5%)	39 (32,5%)	70 (58,3%)	4 (3,3%)	< 0,001
	Высокая активность	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	19 (90,5%)	1 (4,8%)	0,002

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Для определения зависимости между индексом UCEIS и Nancy был проведен сравнительный анализ (результаты представлены в Таблице 15).

Таблица 15 – Зависимость эндоскопического индекса UCEIS от морфологического индекса Nancy ($n = 200$)

Показатель	Категории	Индекс UCEIS			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Индекс Nancy	Nancy 4	5,00	4,00 – 5,00	5	< 0,001*
	Nancy 3	4,00	3,00 – 5,00	101	p ₀₋₃ < 0,001
	Nancy 2	3,00	2,00 – 3,00	59	p ₀₋₄ = 0,003
	Nancy 1	1,00	1,00 – 2,00	18	p ₁₋₂ = 0,048
	Nancy 0	1,00	1,00 – 2,00	17	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,048

Примечание – Me – медиана значений; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами: p₀₋₃ – ремиссия – умеренная активность ЯК, p₀₋₄ – ремиссия – высокая активность ЯК, p₁₋₂ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – минимальная активность ЯК, p₁₋₃ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – умеренная активность ЯК, p₁₋₄ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – высокая активность ЯК, p₂₋₃ – минимальная – умеренная активность ЯК, p₂₋₄ – минимальная – умеренная активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

Определяя зависимость индекса UCEIS от индекса Nancy в нашем исследовании, были выявлены существенные различия (p < 0,001).

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индекса Nancy и индекса UCEIS (Таблица 16).

Таблица 16 – Взаимосвязь морфологического индекса Nancy и эндоскопического индекса UCEIS ($n = 200$).

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс Nancy – Индекс UCEIS	0,589	Заметная	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

Наблюдаемая зависимость индекса UCEIS от индекса Nancy описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,941 \times X_{\text{индекс Nancy}} + 1,191.$$

При увеличении индекса Nancy на 1 следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,941. Полученная модель объясняет 31,8% наблюдаемой дисперсии Индекса UCEIS (Рисунок 7).

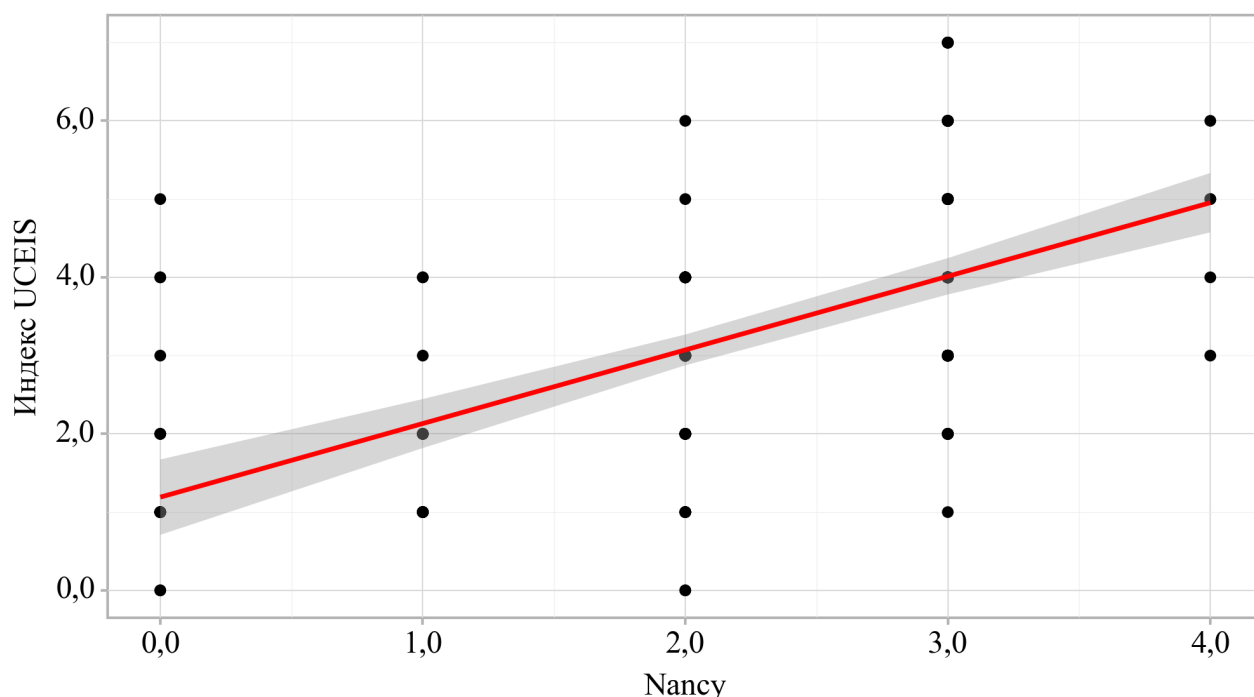


Рисунок 7 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS и морфологического индекса Nancy ($n = 200$)

3.5. 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.

Был 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 (Таблицы 17, 18, 19).

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи лабораторных показателей и индекса UCEIS ($n = 200$)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	Rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
HGB – Индекс UCEIS	-0,315	Умеренная	< 0,001*
RBC – Индекс UCEIS	-0,155	Слабая	0,028*
PLT – Индекс UCEIS	0,899	Высокая	< 0,001*
WBC – Индекс UCEIS	0,207	Слабая	0,003*
Лимфоциты – Индекс UCEIS	-0,085	Нет связи	0,234
Нейтрофилы – Индекс UCEIS	0,223	Слабая	0,002*
СОЭ – Индекс UCEIS	0,358	Умеренная	< 0,001*
IgA – Индекс UCEIS	0,007	Нет связи	0,927
IgG – Индекс UCEIS	0,048	Нет связи	0,514
CRP – Индекс UCEIS	0,341	Умеренная	< 0,001*
АЛТ – Индекс UCEIS	-0,095	Нет связи	0,197
АСТ – Индекс UCEIS	-0,213	Слабая	0,003*
Белок общий – Индекс UCEIS	-0,226	Слабая	0,002*
Альбумин – Индекс UCEIS	-0,384	Умеренная	< 0,001*
ГГТ – Индекс UCEIS	0,092	Нет связи	0,217
ЩФ – Индекс UCEIS	-0,202	Слабая	0,006*
Ферритин – Индекс UCEIS	-0,030	Нет связи	0,690
Фибриноген – Индекс UCEIS	0,439	Умеренная	< 0,001*
Кальпротектин – Индекс UCEIS	0,746	Высокая	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

Таблица 18 – Зависимость индекса UCEIS от клинических критериев ($n = 200$)

Показатели	Категории	Индекс UCEIS			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Боль в животе	Нет боли	3	2–4	57	0,005* p _{нет боли – сильная боль} = 0,003 p _{больно, можно пренебречь – сильная боль} = 0,006
	Больно, можно пренебречь	3	2–4	134	
	Сильные боли	5	4–7	9	
Примесь крови в стуле	Нет	3	1–4	90	< 0,001* p _{Нет - 50%} < 0,001 p _{Нет - более 50% количества стула} < 0,001 p _{менее чем при 50% - 50%} = 0,005 p _{менее чем при 50%- более 50% количества стула} < 0,001
	Менее чем при 50%	3	2–4	47	
	50%	4	4–4	25	
	Более 50% количества стула	5	4–6	38	
Консистенция стула	Оформленный	3	1–3	81	< 0,001* p _{полуоформленный - оформленный} < 0,001 p _{жидкий – оформленный} < 0,001 p _{жидкий – полуоформленный} < 0,001
	Полуоформленный	3	3–4	75	
	Жидкий	4	4–6	44	
Ночные дефекации	Нет	3	2–4	179	0,003*
	Да	6	5–7	21	
Оценка PUCAI Уровень активности	Нет ограничения	3	2–4	187	0,006* p _{эпизодическое – нет ограничения} < 0,003
	Эпизодическое	6	5–6	12	
	Выраженное	6	6–6	1	

Примечание – Me – медиана значений; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами

Таблица 19 – Корреляционный анализ взаимосвязи частоты стула и индекса UCEIS ($n = 200$).

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	Rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Частота стула – Индекс UCEIS	0,484	Умеренная	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

Среди лабораторных показателей статистически значимые изменения ($p < 0,05$) имели тромбоциты, фекальный кальпротектин (Таблица 20), а среди клинических критериев – наличие крови в стуле, консистенция стула (Таблица 21).

Высокая теснота прямой связи была установлена при оценке связи индекса UCEIS и количества тромбоцитов, соответствующая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,011 \times X_{\text{тромбоциты}} - 1,118.$$

При увеличении количества тромбоцитов на 1000 следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,011. Полученная модель объясняет 79,2% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 8).

Таблица 20 – Корреляционный анализ взаимосвязи тромбоцитов, фекального кальпротектина и эндоскопического индекса UCEIS ($n = 200$)

Показатель	Характеристика корреляционной связи с индексом UCEIS		
	R_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Тромбоциты	0,899	Высокая	$< 0,001^*$
Фекальный кальпротектин	0,746	Высокая	$< 0,001^*$

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 21 – Зависимость эндоскопического индекса UCEIS от консистенции и наличия крови в стуле ($n = 200$)

Показатель	Категории	Индекс UCEIS			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Кровь в стуле	Нет	3	1–4	90	$< 0,001^*$ $p_{\text{нет} - \geq 50\%} < 0,001$ $p_{< 50\% - \geq 50\%} < 0,001$
	$< 50\%$	3	2–4	47	
	$> 50\%$	4	4–6	63	
Консистенция стула	Оформленный	3	1–3	81	$< 0,001^*$ $p_{\text{к-о}} < 0,001$ $p_{\text{ж-о}} < 0,001$ $p_{\text{ж-к}} < 0,001$
	Кашицеобразный	3	3–4	75	
	Жидкий	4	4–6	44	

Примечание – Достоверность различий: $p_{\text{нет} - \geq 50\%}$ – нет крови в стуле – крови больше или равно 50% в каждой порции, $p_{< 50\% - \geq 50\%}$ – крови в стуле в каждой порции меньше 50% - крови в стуле в каждой порции больше или равно 50%, $p_{\text{к-о}}$ – кашицеобразный стул-оформленный стул, $p_{\text{ж-о}}$ – жидкий стул-оформленный стул, $p_{\text{ж-к}}$ – жидкий стул-кашицеобразный стул. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Высокая теснота прямой связи была выявлена при оценке связи индекса UCEIS и уровня фекального кальпротектина, наблюдаемая зависимость:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,002 \times X_{\text{фекальный кальпротектин}} + 1,999.$$

При увеличении фекального кальпротектина на 1 следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,002. Полученная модель объясняет 53,1% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 9).

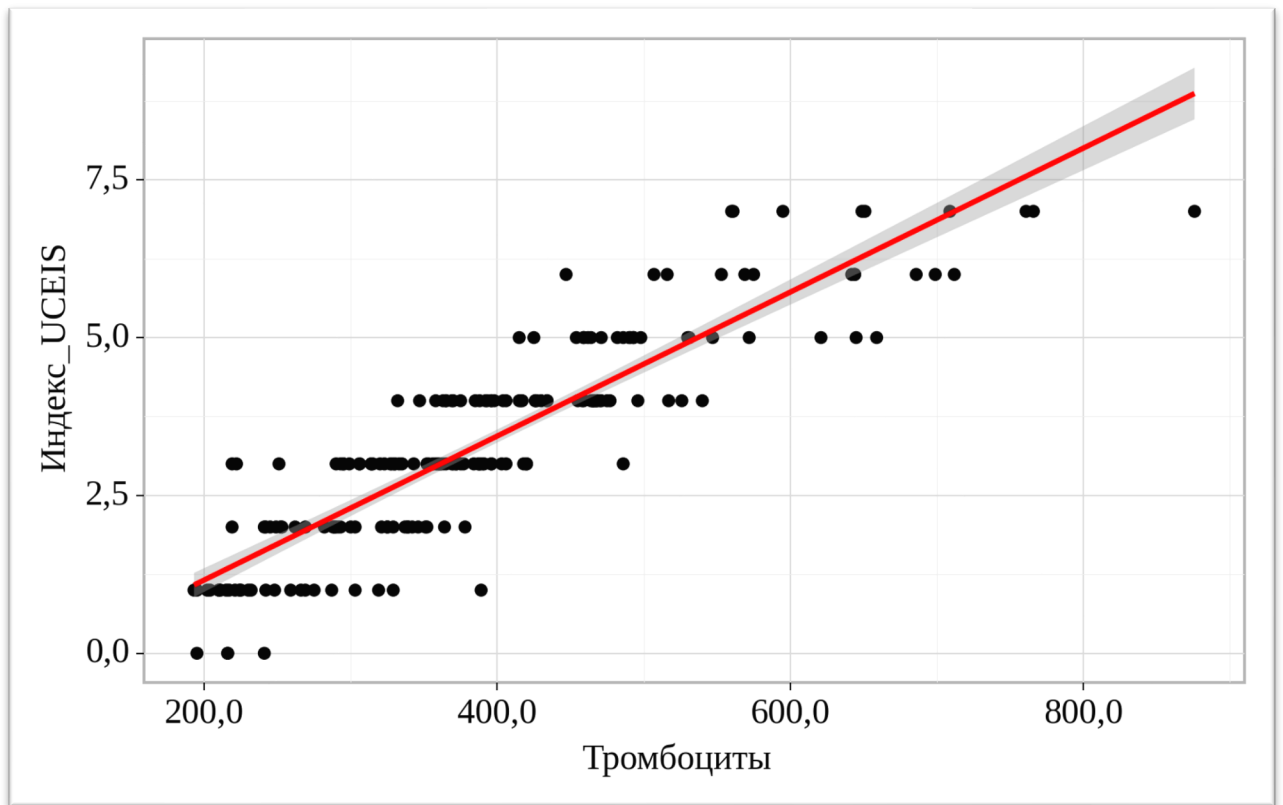


Рисунок 8 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от уровня тромбоцитов ($n = 200$)

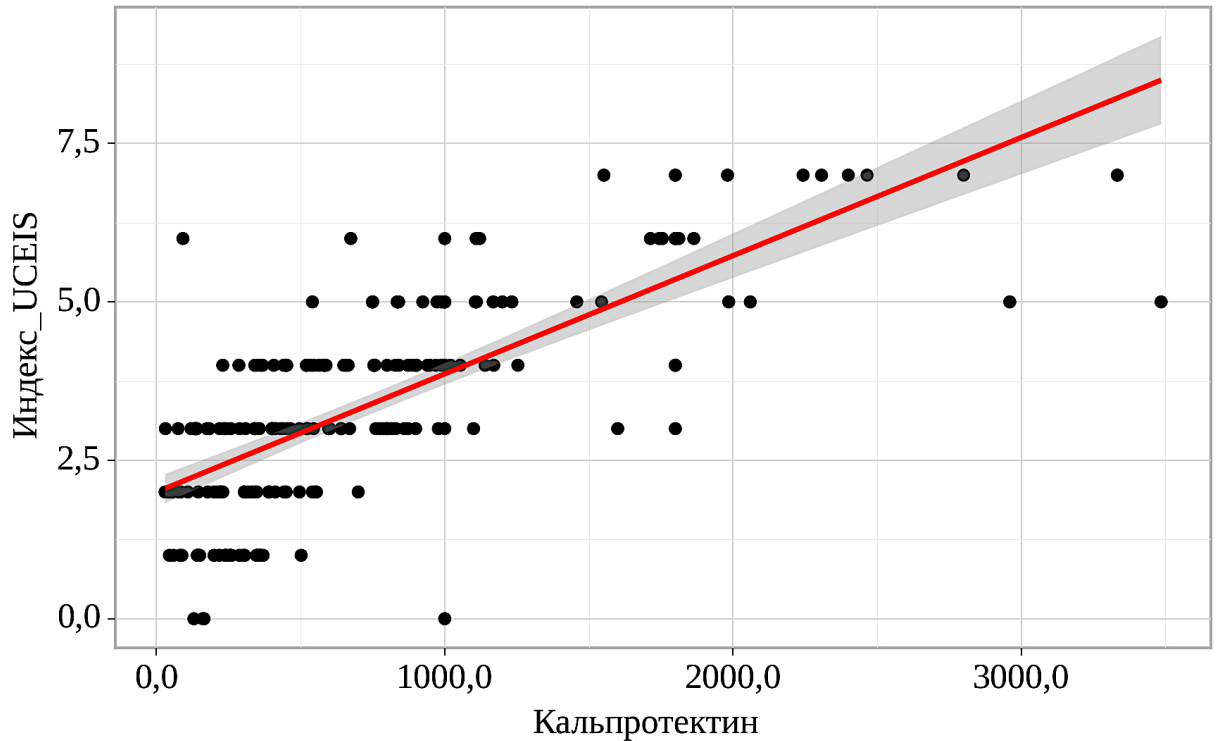


Рисунок 9 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от уровня фекального кальпротектина ($n = 200$)

В процессе анализа выбранных лабораторных показателей, было выявлено, что минимальное значение количества тромбоцитов у обследуемых пациентов составляло $193 \times 10^9/\text{л}$, максимальное $876 \times 10^9/\text{л}$, минимальное значение уровня фекального кальпротектина соответствовало 30 мкг/г, максимальное 3485 мкг/г (Таблица 22).

Таблица 22 – Описательная статистика лабораторных показателей, выбранных для индекса заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей (n = 200)

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Тромбоциты	372	303–465	200	193	876
Фекальный кальпротектин	539	288–980	200	30	3485
<i>Примечание</i> – n – количество больных; min – минимальное значение показателя; max – максимальное значение показателя					

Анализируя выбранные клинические критерии, были получены следующие данные: у 90 пациентов крови в стуле не наблюдалось, 47 пациентов имели примесь крови <50% случаев, 63 пациента имели $\geq 50\%$ примеси крови в стуле. Также при анализе консистенции стула у 81 больного стул был оформленный, 75 больных имели кашицеобразный стул, у 44 пациента отмечался жидкий стул (Таблица 23).

Таблица 23 – Описательная статистика клинических показателей, выбранных для индекса заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей (n = 200)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Кровь в стуле	Нет	90	45,0	38,0–52,2
	<50%	47	23,5	17,8–30,0
	$\geq 50\%$	63	31,5	25,1–38,4
Консистенция стула	Оформленный	81	40,5	33,6–47,7
	Кашицеобразный	75	37,5	30,8–44,6
	Жидкий	44	22,0	16,5–28,4
<i>Примечание</i> – ДИ – доверительный интервал				

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 USEIS 0–2 балла– легкая активность, 3–5 балла – умеренная активность, 6–8 баллов – высокая степень активности (Таблица 24).

Таблица 24 – Описательная статистика распределения эндоскопического индекса UCEIS ($n = 200$)

Показатели	Абс.	%	95% ДИ
UCEIS 0-2 (легкая активность)	59	29,5	23,3–36,3
UCEIS 3-5 (умеренная активность)	120	60,0	52,9–66,8
UCEIS 6-8 (высокая активность)	21	10,5	6,6–15,6
<i>Примечание – ДИ – доверительный интервал</i>			

Для определения пороговых значений уровня тромбоцитов и фекального кальпротектина был проведен ROC-анализ.

При оценке зависимости вероятности сохранения легкой эндоскопической активности от количества тромбоцитов (Таблица 25) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 10.

Таблица 25 – Модель зависимости вероятности сохранения легкой эндоскопической активности от количества тромбоцитов

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,942±0,016
95%-й ДИ	0,912–0,973.
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение тромбоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	$353 \times 10^9/\text{л}$
Вероятность сохранения легкой эндоскопической активности прогнозировалась при значении тромбоцитов	$< 353 \times 10^9/\text{л}$
Чувствительность модели	94,9%
Специфичность модели	82,3%,

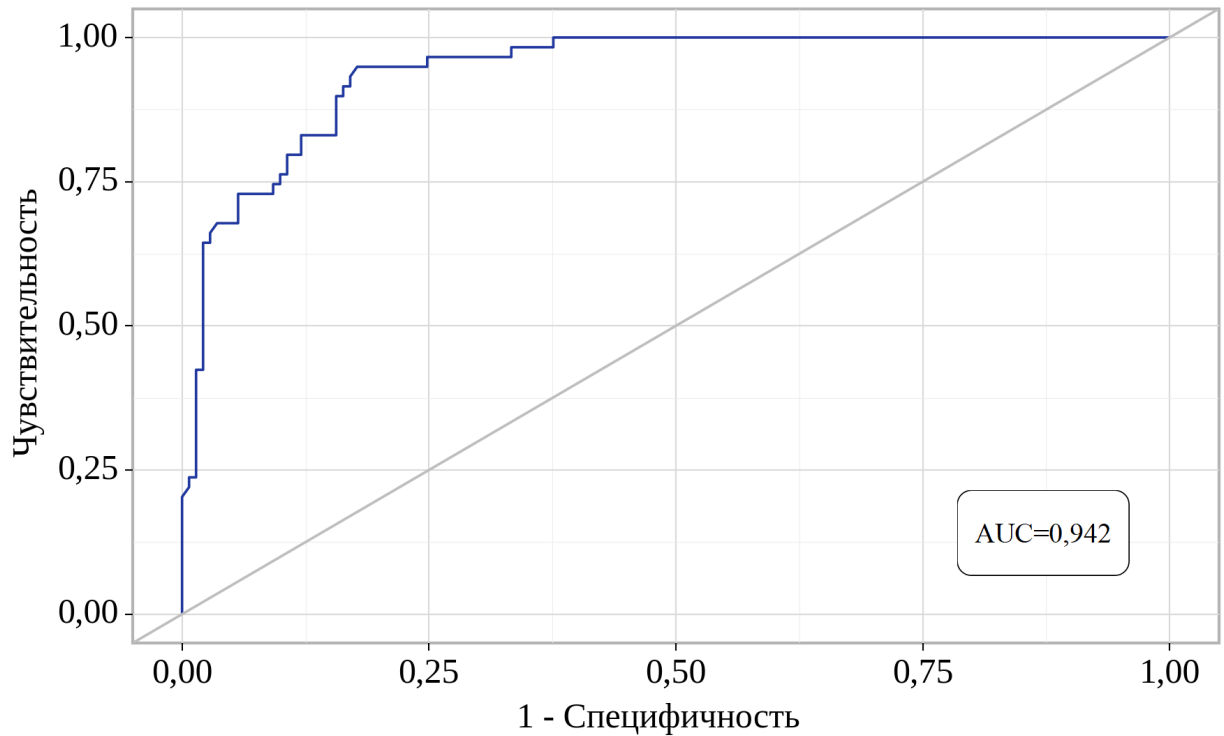


Рисунок 10 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности сохранения легкой эндоскопической активности от количества тромбоцитов

При оценке зависимости вероятности наступления высокой эндоскопической активности от количества тромбоцитов (Таблица 26) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 11.

Таблица 26 – Модель зависимости вероятности наступления высокой эндоскопической активности от количества тромбоцитов

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,976±0,024
95%-й ДИ	0,930–1,000
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение тромбоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	507×10 ⁹ /л
Нарастание эндоскопической активности до высокой прогнозировалось при значении тромбоцитов	≥ 507×10 ⁹ /л
Чувствительность модели	95,2%
Специфичность модели	94,4%

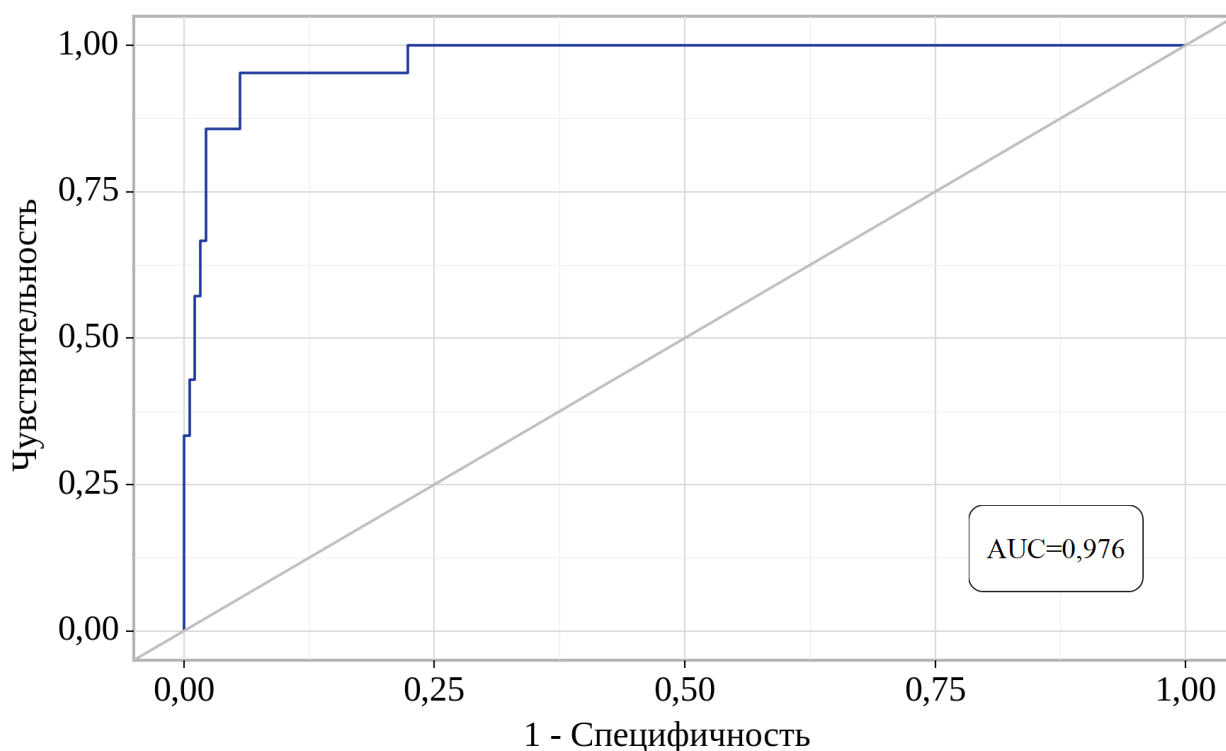


Рисунок 11 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности высокой эндоскопической активности от тромбоцитов.

Исходя из проведенных расчетов умеренная эндоскопическая активность наблюдается у пациентов с количеством тромбоцитов $354\text{--}506 \times 10^9/\text{л}$.

При оценке зависимости вероятности сохранения легкой эндоскопической активности от уровня фекального кальпротектина (Таблица 27) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 12.

Таблица 27 – Модель зависимости вероятности сохранения легкой эндоскопической активности от уровня фекального кальпротектина

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,868±0,025
95%-й ДИ	0,820–0,916
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение фекального кальпротектина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	401 мкг/г
Сохранение легкой эндоскопической активности прогнозировалось при значении фекального кальпротектина:	< 401 мкг/г
Чувствительность модели	95,2%
Специфичность модели	94,4%

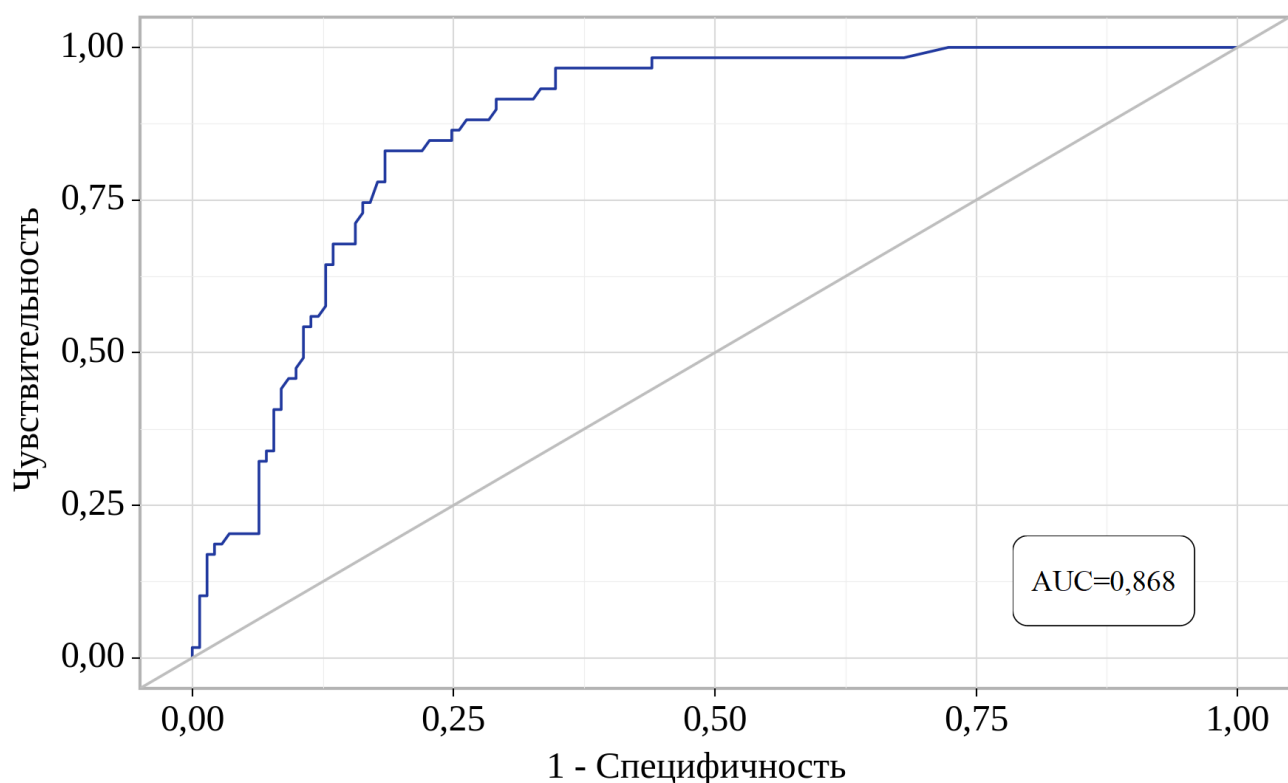


Рисунок 12 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности сохранения легкой эндоскопической активности от уровня фекального кальпротектина.

При оценке зависимости вероятности наступления высокой эндоскопической активности от фекального кальпротектина (Таблица 28) с помощью ROC-анализа получена кривая, представленная на Рисунке 13.

Таблица 28 – Модель зависимости вероятности наступления высокой эндоскопической активности от фекального кальпротектина

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,906±0,045
95%-й ДИ	0,818–0,993
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение фекального кальпротектина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	1109 мкг/г
Нарастание эндоскопической активности до высокой прогнозировалось при значении фекального кальпротектина:	≥ 1109 мкг/г
Чувствительность модели	85,7%
Специфичность модели	90,5%,

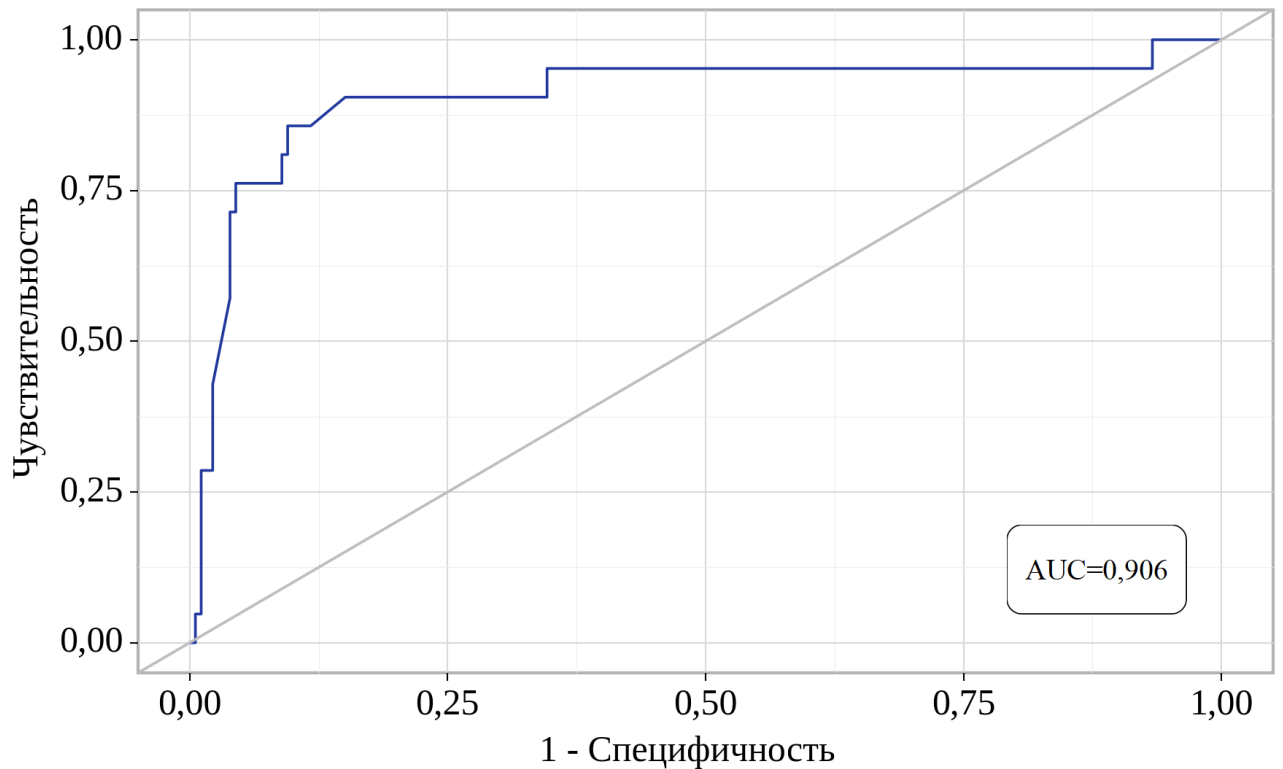


Рисунок 13 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности высокой эндоскопической активности от уровня фекального кальпротектина

Таким образом, умеренная эндоскопическая активность наблюдается у пациентов с уровнем фекального кальпротектина от 401 до 1109 мкг/г.

В результате проведенного анализа были выявлены пороговые значения тромбоцитов и фекального кальпротектина для соответствующего уровня эндоскопической активности ЯК (Таблица 29).

Таблица 29 – Пороговые значения тромбоцитов и фекального кальпротектина в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита.

Показатель	UCEIS 0-2	UCEIS 3-5	UCEIS 6-8
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	≤ 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 (Таблица 30).

Таблица 30 – Зависимость наличия крови в стуле от эндоскопической активности по шкале UCEIS ($n = 200$).

Показатель	Категории	UCEIS			p
		Легкая активность (0-2 балла)	Умеренная активность (3-5 баллов)	Высокая активность (6-8 баллов)	
Кровь в стуле	Нет	43 (72,9%)	43 (35,8%)	4 (19,0%)	< 0,001*
	<50%	14 (23,7%)	33 (27,5%)	0 (0,0%)	
	≥50%	2 (3,4%)	44 (36,7%)	17 (81%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

По данным проведенного анализа, который представлен в таблице 30, было установлено, что при увеличении эндоскопической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества крови в стуле.

Также мы исследовали зависимость консистенции стула от эндоскопической активности язвенного колита (Таблица 31).

По данным проведенного анализа было доказано, что при увеличении эндоскопической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) изменение консистенции стула.

Таблица 31 – Зависимость консистенции стула от эндоскопической активности по шкале UCEIS ($n = 200$)

Показатель	Категории	UCEIS			p
		Легкая активность (0-2 балла)	Умеренная активность (3-5 баллов)	Высокая активность (6-8 баллов)	
Кровь в стуле	Оформленный	39 (66,1%)	42 (35,0%)	0 (0,0%)	< 0,001*
	Кашицеобразный	17 (28,8%)	50 (41,7%)	8 (38,1%)	
	Жидкий	3 (5,1%)	28 (23,3%)	13 (61,9%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

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 32.

Таблица 32 – 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

Минимальная сумма баллов 0, максимальная 8.

Степени активности по индексу $MINI_{ЯК}$:

- 6–8 баллов – высокая активность ЯК;
- 3–5 баллов – умеренная активность ЯК;
- 0-2 балла – ремиссия/легкая активность ЯК.

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 $MINI_{ЯК}$ (Таблица 33) с помощью ROC-анализа получена кривая, представленная на Рисунке 14.

Таблица 33 – Модель зависимости вероятности выявления UCEIS $\geq 0-2$ от индекса MINIяк

Параметры модели	Значения
Площадь под ROC-кривой	0,879±0,024
95%-й ДИ	0,832–0,925
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение индекса MINIяк в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	3
Вероятность выявления ремиссии/низкой активности UCEIS прогнозировалось при значении индекса MINIяк:	≤ 3
Чувствительность модели	76,3%
Специфичность модели	73,8%

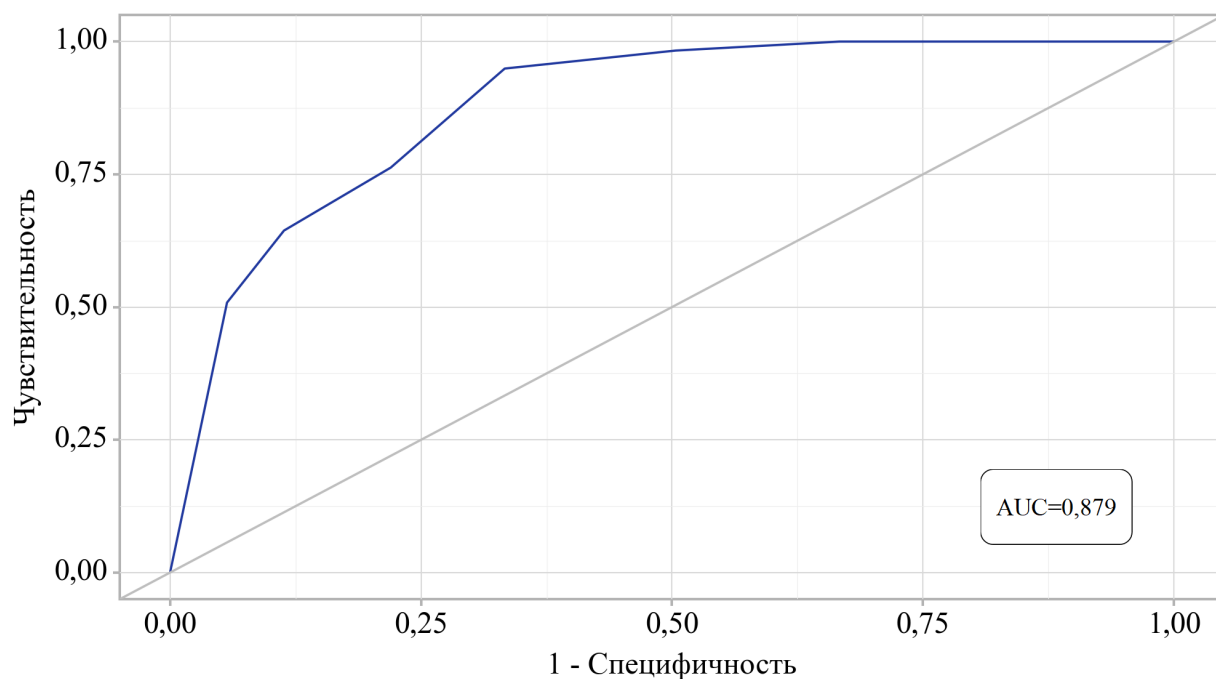


Рисунок 14 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности выявления UCEIS $\geq 0-2$ от индекса MINIяк

С целью верификации результатов анализа, проведена оценка корреляции разработанного индекса MINIяк с эндоскопическим индексом UCEIS используя детей из ретроспективной базы данных (n = 200) (Таблица 34).

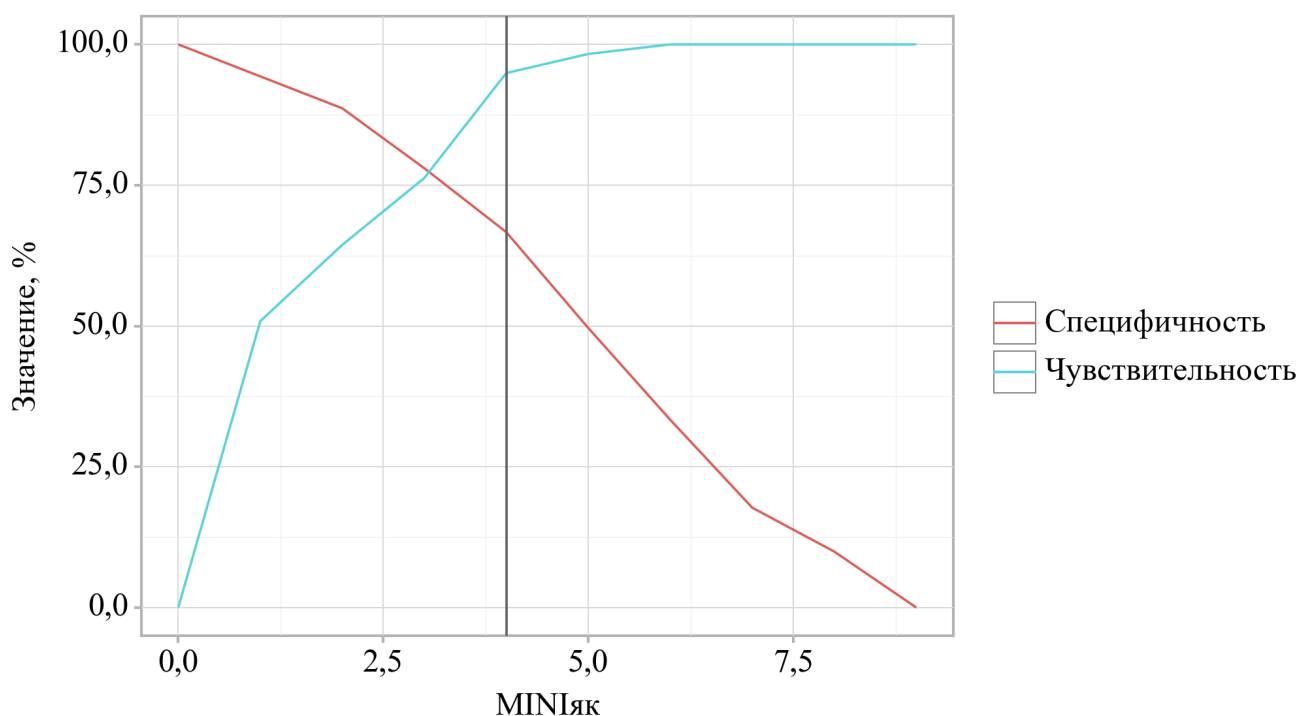


Рисунок 15 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений индекса MINIяк

Таблица 34 – Зависимость индекса UCEIS от индекса MINIяк (ретроспективная база данных) (n = 200)

Показатель	Категории	Индекс UCEIS			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Индекс MINI	Легкая активность	2	1 – 3	76	$p < 0,001^*$ $p_{л-у} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} < 0,001$
	Умеренная активность	3	3 – 4	77	
	Высокая активность	5	4 – 6	47	

Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами: р_{л-у} – легкая активность – умеренная активность, р_{л-в} – легкая активность – высокая активность, р_{у-в} – умеренная активность-высокая активность. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

В результате выявления зависимости индекса UCEIS от индекса MINIяк, используя ретроспективную базу данных, были установлены существенные различия (p < 0,001).

Также был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индекса MINIяк и индекса UCEIS, используя данные ретроспективной базы (Таблица 35).

Таблица 35 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи значений индекса MINI_{як} и индекса UCEIS (n = 200).

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс MINI – индекс UCEIS	0,769	Высокая	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

Высокая теснота прямой связи была выявлена при оценке связи индекса UCEIS и индекса MINI_{як}, наблюдаемая зависимость:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,508 \times X_{\text{индекс MINI}_{\text{як}}} + 1,609.$$

При увеличении значений индекса MINI на 1 следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,508. Полученная модель объясняет 60,4% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 16).

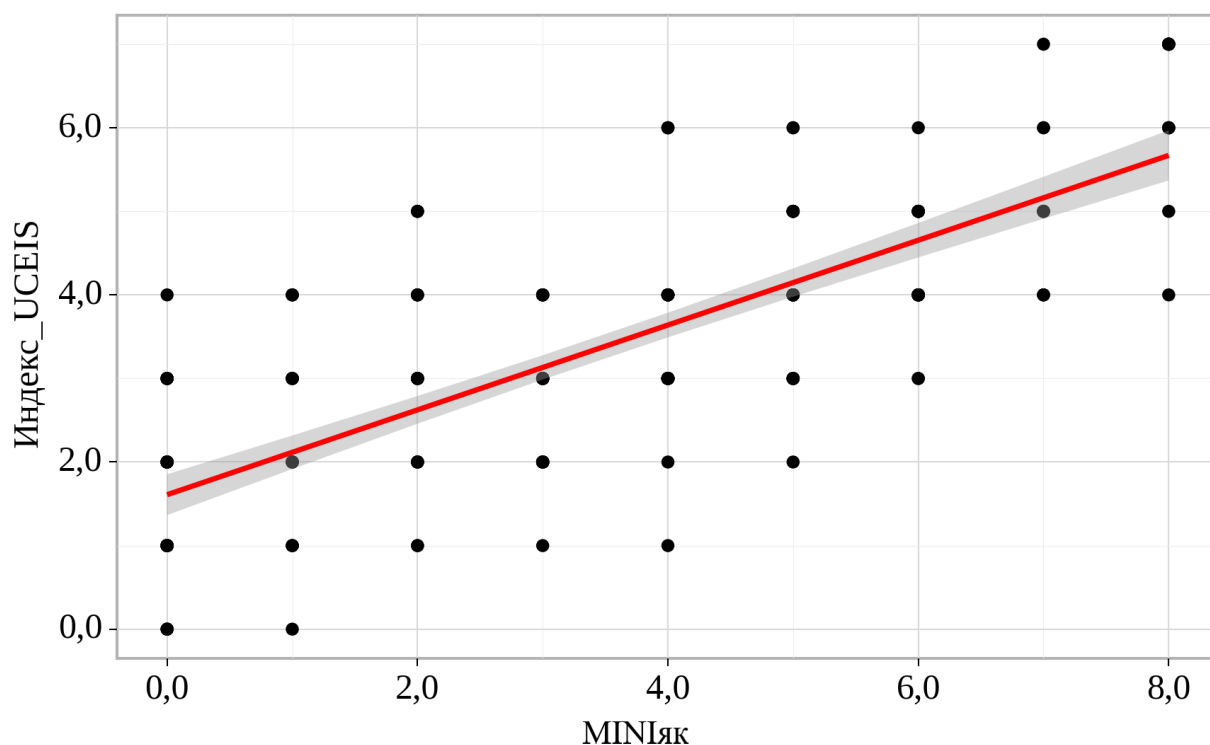


Рисунок 16 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от индекса MINI_{як} (n = 200)

Таким образом, в нашем исследовании, используя данные ретроспективной базы, была доказана статистически значимая высокая теснота связи по шкале Чеддока (R_s = 0,769, p < 0,001) между индексом MINI_{як} и индексом эндоскопической активности UCEIS.

Также с целью верификации результатов анализа, проведена оценка корреляции разработанного индекса $MINI_{як}$ с эндоскопическим индексом UCEIS используя детей из проспективной базы. Проспективная база состояла из 104 ребенка и включала 2 госпитализации (Таблицы 36, 37).

Таблица 36 – Зависимость индекса $MINI_{як}$ от эндоскопическая индекса UCEIS (первая госпитализация) (n = 104)

Показатель	Категории	Индекс UCEIS 1			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Индекс MINI (первая госпитализация)	Низкая активность	2	1 – 3	57	< 0,001* $p_{л-у} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} = 0,014$
	Умеренная активность	4	3 – 4	40	
	Высокая активность	5	4 – 6	23	

Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами: $p_{л-у}$ – легкая активность – умеренная активность, $p_{л-в}$ – легкая активность – высокая активность, $p_{у-в}$ – умеренная активность – высокая активность; UCEIS 1 – эндоскопический индекс в первую госпитализацию. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 37 – Зависимость индекса $MINI_{як}$ от эндоскопическая индекса UCEIS (вторая госпитализация) (n = 104).

Показатель	Категории	Индекс UCEIS 2			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Индекс MINI (вторая госпитализация)	Низкая активность	0	0 – 1	67	< 0,001* $p_{л-у} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$
	Умеренная активность	4	2 – 4	22	
	Высокая активность	5	5 – 6	15	

Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами: $p_{л-у}$ – легкая активность – умеренная активность, $p_{л-в}$ – легкая активность – высокая активность; UCEIS 2 – эндоскопический индекс во вторую госпитализацию. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Исходя из полученных данные при сравнении индекса UCEIS для первой и контрольной госпитализаций в рамках проспективной базы данных, в зависимости от индекса $MINI_{як}$, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи значений индекса $MINI_{як}$ первой и контрольной госпитализаций и индекса UCEIS (Таблица 38).

Таблица 38 – Корреляционный анализ взаимосвязи индекса $MINI_{як}$ (первой и второй госпитализации) и индекса UCEIS (n = 104)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	R_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс $MINI_{як}$ (первая госпитализация)	0,708	Высокая	< 0,001*
Индекс $MINI_{як}$ (вторая госпитализация)	0,749	Высокая	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

При оценке связи индекса UCEIS и индекса $MINI_{як}$ в первую госпитализацию была установлена высокая теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость индекса UCEIS от индекса $MINI_{як}$ в первую госпитализацию описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,554 \times X_{\text{индекс } MINI_{як}} + 1,424.$$

При увеличении индекса $MINI_{як}$ на 1 следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,554. Полученная модель объясняет 53,2% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 17).

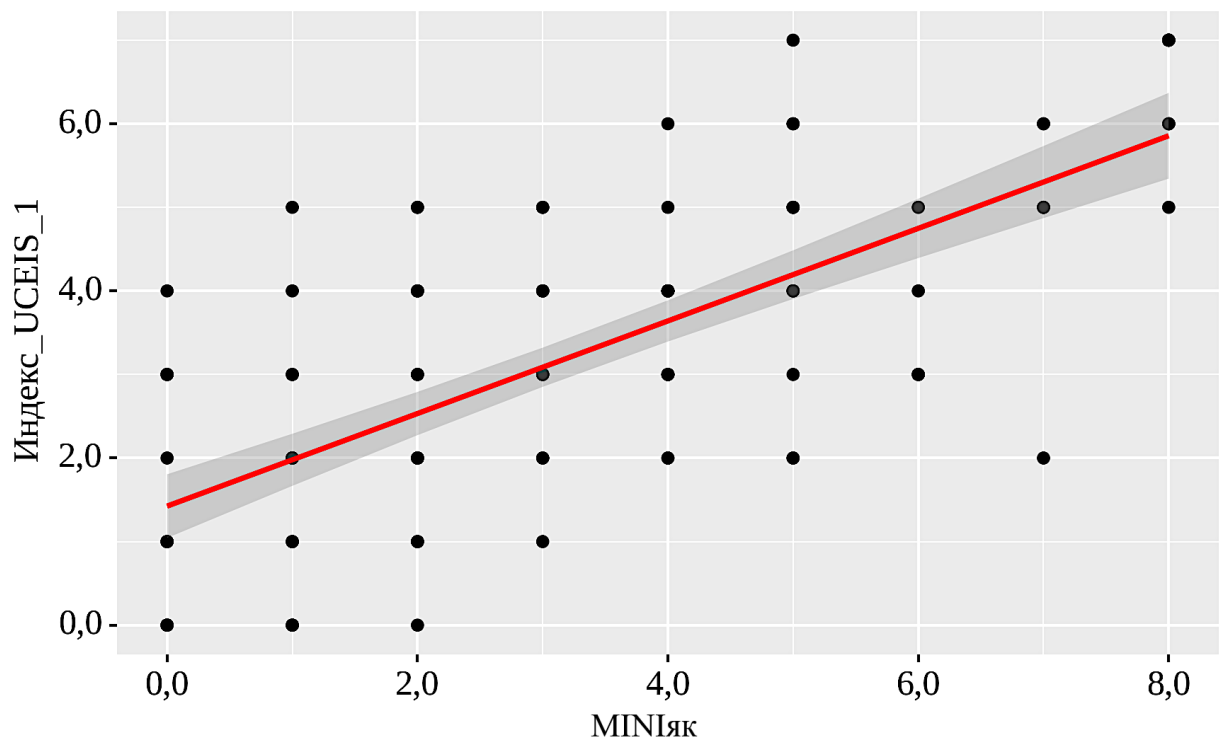


Рисунок 17– График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от индекса $MINI_{як}$ в первую госпитализацию (n = 104)

При оценке связи индекса UCEIS и индекса $MINI_{\text{ЯК}}$ для второй госпитализации была установлена высокая теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость индекса UCEIS от индекса $MINI_{\text{ЯК}}$ контрольной госпитализации описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,712 \times X_{\text{индекс } MINI_{\text{ЯК}}} + 0,486.$$

При увеличении индекса $MINI_{\text{ЯК}}$ на 1 следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,712. Полученная модель объясняет 66,8% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 18).

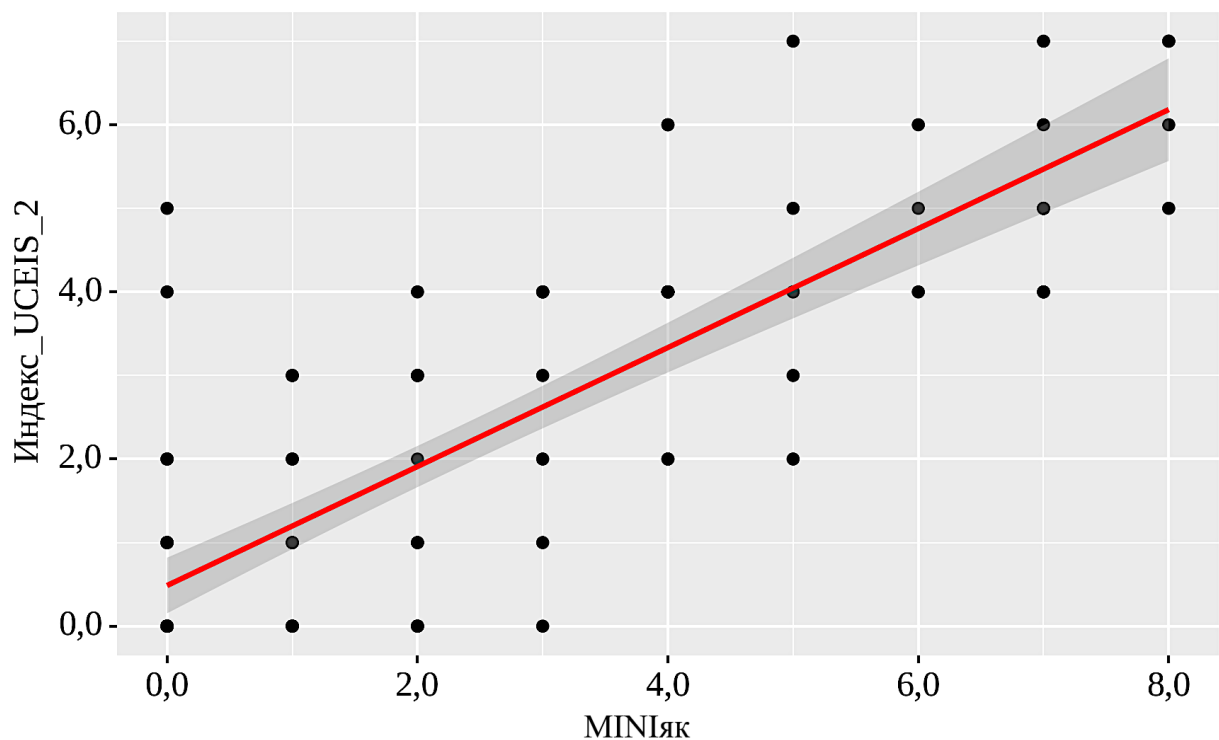


Рисунок 18 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от индекса $MINI_{\text{ЯК}}$ во вторую госпитализацию ($n = 104$)

В нашем исследовании, используя данные проспективной базы, была доказана высокая теснота связи по шкале Чеддока ($R_s = 0,749$, $p < 0,001$) между индексом $MINI_{\text{ЯК}}$ и индексом эндоскопической активности UCEIS.

Таким образом, было доказано, что клиническая активность язвенного колита у детей не полностью отражает эндоскопическую и морфологическую активность процесса. Разработанный индекс заживления слизистой оболочки при язвенном колите позволяет определить показания к проведению эндоскопического

исследования у пациентов с несоответствием клинико-лабораторных признаков активности язвенного колита.

Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛАБОРАТОРНЫХ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ С УЛЬТРАЗВУКОВЫМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ. ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях:

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 (5).

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).

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Сопоставить результаты эндосонографии и трансабдоминальной ультразвуковой диагностики толстой кишки с клинико-лабораторными, эндоскопическими и морфологическими данными на основании бальной оценки при язвенном колите у детей.

2. Сравнить информативность трансабдоминального ультразвукового исследования и эндосонографии дистальных отделов толстой кишки при язвенном колите у детей.

4.1. Общая характеристика обследуемых пациентов с язвенным колитом в проспективной группе

В проспективное исследование с полным проведенным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием вошло 120 пациентов (59 девочек, 61 мальчиков) в возрасте от 7 до 17 лет 11 месяцев с установленным

диагнозом ЯК. Средний возраст на момент обследования составил 14,5 (Q1 – Q3 11,46–16,17) лет (min – 7, max – 17,92 лет).

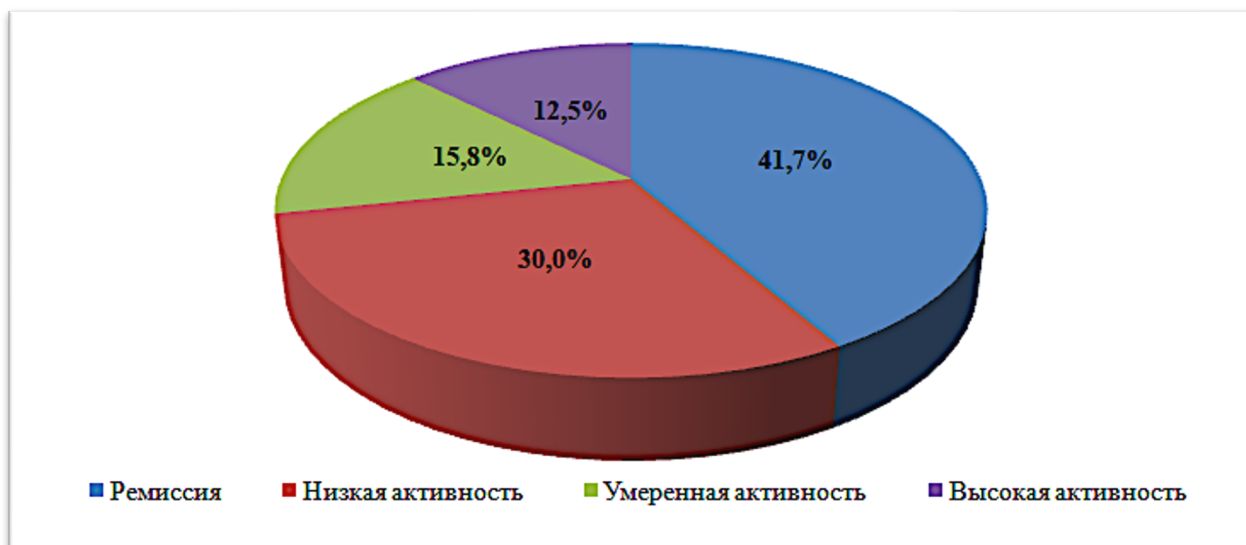


Рисунок 19 – Распределение обследуемых пациентов с ЯК в зависимости от клинической активности заболевания по шкале PUCAI ($n = 120$)

Пациенты были распределены на группы (в зависимости от степени клинической активности ЯК по шкале PUCAI):

- 15 пациентов – высокой степени клинической активности (более 65 баллов);
- 19 человек – умеренной степени активности (35–64 балла);
- 36 пациентов – в стадии низкой клинической активности (11–34 балла);
- 50 человек – в стадии клинической ремиссии (0–10 баллов).

Всем обследуемым детям было проведено эндоскопическое обследование (илеоколоноскопия). Распределение пациентов в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале UCEIS представлено на Рисунке 20:

- 6 пациентов имели высокую эндоскопическую активность;
- 24 человека – умеренную;
- 24 пациента находились в эндоскопической ремиссии;
- 66 человек имели минимальную эндоскопическую активность

Во время проведения илеоколоноскопии всем детям была выполнена биопсия с последующей оценкой степени морфологической активности. Распределение пациентов в зависимости от морфологической активности представлено на Рисунке 21. Согласно оценке степени морфологической активности по шкале Nancy у 15

пациентов отсутствовала гистологическая активность заболевания, 38 имели хроническую воспалительную инфильтрацию без острых воспалительных инфильтратов, 29 пациентов минимальную гистологическую активность, 37 умеренную и 1 тяжелую морфологическую активность заболевания.

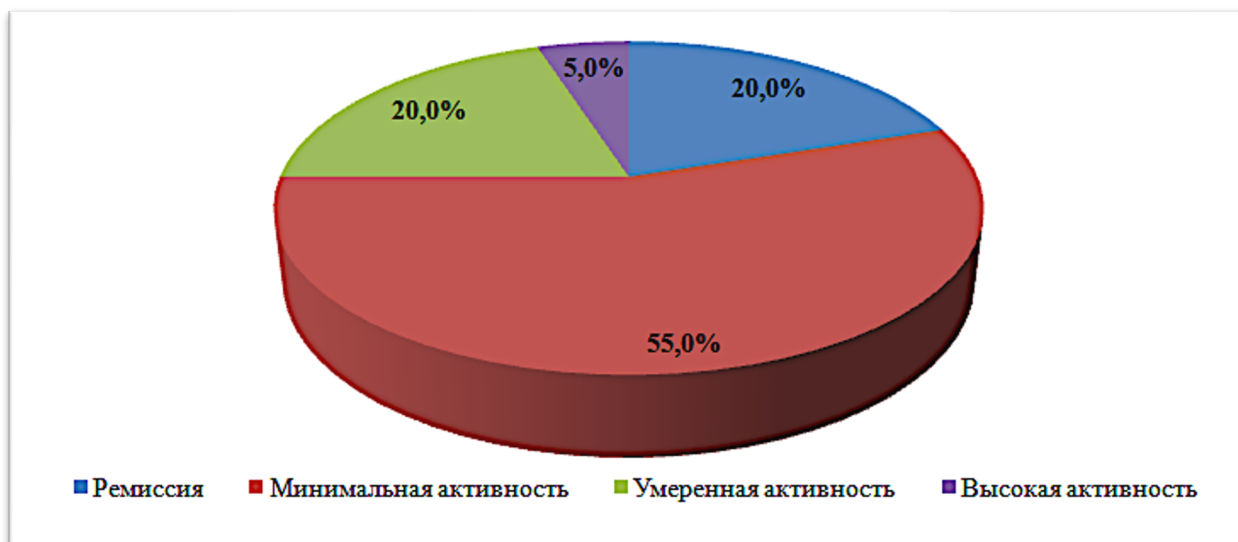


Рисунок 20– Распределение обследуемых пациентов с ЯК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS ($n = 120$)

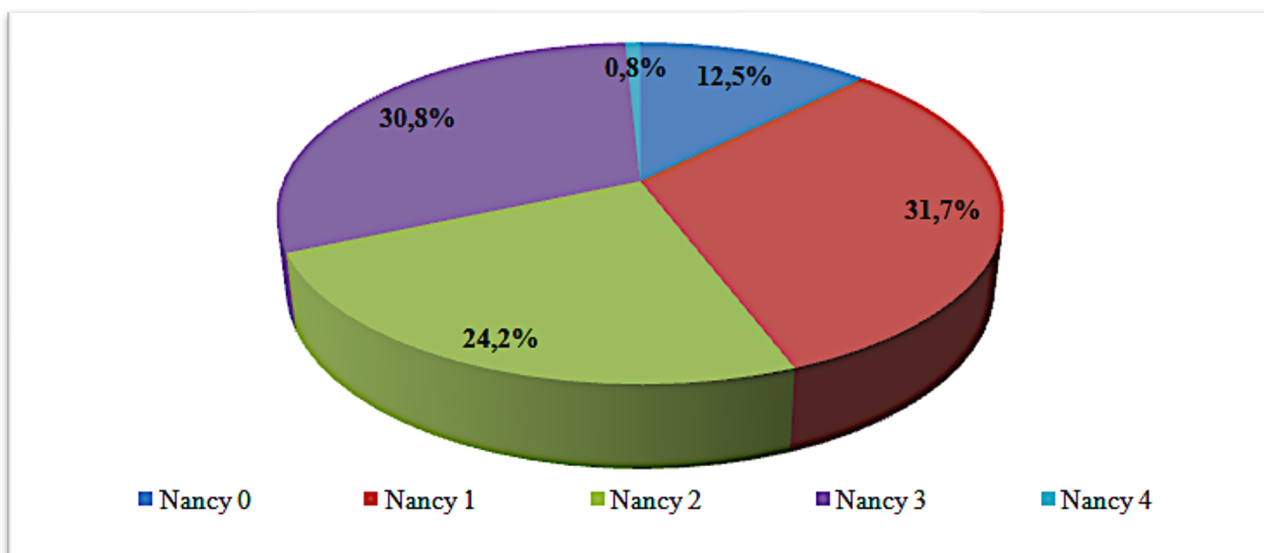


Рисунок 21 – Распределение обследуемых пациентов с ЯК в зависимости от степени морфологической активности заболевания по шкале Nancy ($n = 120$)

4.2. Взаимосвязь клинической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

Для оценки клинической активности язвенного колита у детей использовался Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) (минимальный балл

– 0, максимальный 80 баллов). Всем детям была проведена трансабдоминальная ультразвуковая диагностики, а также эндоскопическая ультрасонография, при которых оценивалась толщина кишечной стенки и выраженность кровотока.

В соответствии с представленной Таблицей 39, 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).

Таблица 39 – Толщина кишечных стенок по данным трансабдоминального УЗИ в зависимости от степени активности PUCAI (n = 120)

Показатели	PUCAI				p
	Ремиссия	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Толщина слепой кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,7]	2,1 [1,9; 3,0]	2,6 [2,0; 3,8]	2,6 [2,0; 3,4]	0,025* $p_{p-y} = 0,049$
Толщина восходящей кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,6]	2,1 [1,9; 2,7]	3,0 [2,0; 3,7]	2,6 [2,0; 3,6]	0,009* $p_{p-y} = 0,030$
Толщина поперечной кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,6]	2,2 [1,9; 2,6]	3,4 [2,0; 4,0]	2,6 [2,0; 3,9]	< 0,001* $p_{p-y} = 0,002$ $p_{p-в} = 0,043$ $p_{л-у} = 0,019$
Толщина нисходящей кишки (мм), Me [IQR]	2,1 [1,8; 2,7]	2,5 [1,9; 3,1]	3,5 [2,0; 4,2]	4,8 [3,1; 5,3]	< 0,001* $p_{p-y} = 0,002$ $p_{p-в} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$
Толщина сигмовидной кишки (мм), Me [IQR]	2,5 [2,0; 2,8]	3,0 [2,5; 3,3]	3,7 [3,4; 4,2]	5,1 [4,5; 5,8]	< 0,001* $p_{p-л} = 0,017$ $p_{p-y} < 0,001$ $p_{p-в} < 0,001$ $p_{л-у} = 0,018$ $p_{л-в} < 0,001$

Примечание – Me – медиана значений; IQR – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{p-y} – ремиссия – умеренная активность ЯК, $p_{p-в}$ – ремиссия – высокая активность ЯК, $p_{л-у}$ – легкая активность – умеренная активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки разных отделов толстой кишки, полученный методом трансабдоминального УЗИ и индекса PUCAI (Таблица 40).

Таблица 40 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины кишечных стенок по данным трансабдоминального УЗИ и индекса PUSAI (n = 120).

PUSAI – Толщина кишечной стенки	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина слепой кишки	0,294	Слабая	0,001*
Толщина восходящей кишки	0,312	Умеренная	< 0,001*
Толщина поперечной кишки	0,349	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки	0,472	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки	0,676	Заметная	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

При оценке связи индекса PUSAI и толщины слепой кишки была установлена статистически значимая слабая теснота прямой связи. Наблюдаемую зависимость можно описать уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{индекс PUSAI}} = 7,131 \times X_{\text{толщина слепой кишки}} + 5,852,$$

при увеличении толщины слепой кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUSAI на 7,131. Полученная модель объясняет 7,8% наблюдаемой дисперсии индекса PUSAI (Рисунок 22).

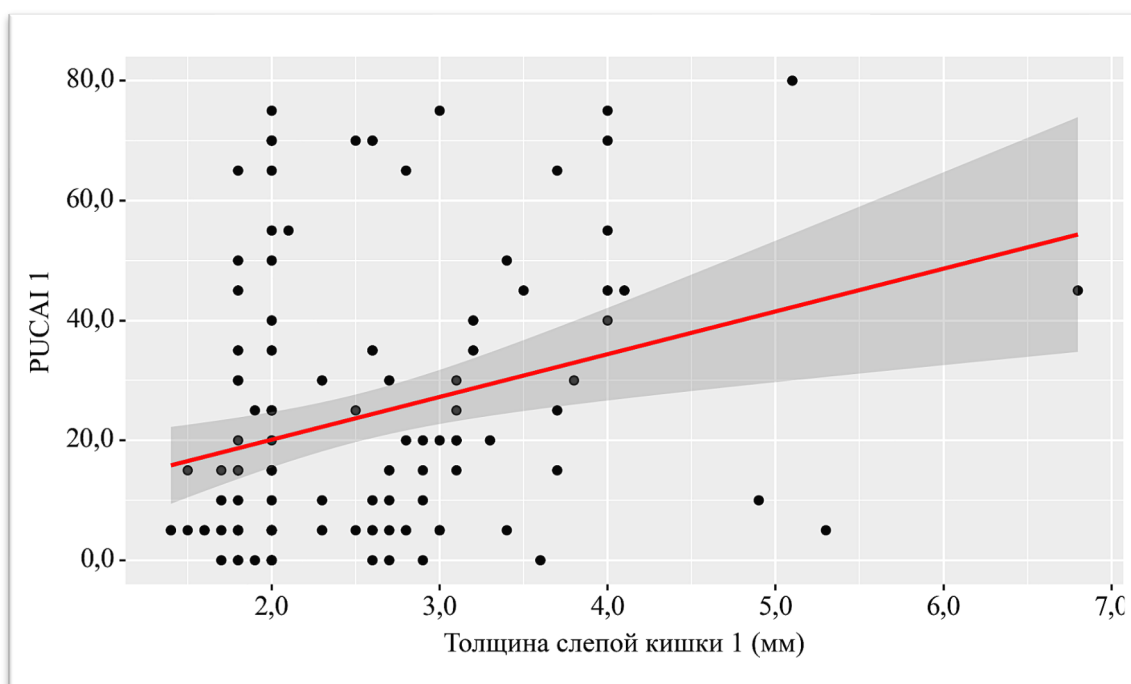


Рисунок 22 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUSAI от толщины слепой кишки (n = 120)

При оценке связи индекса PUCAI и толщины восходящей кишки была установлена статистически значимая умеренная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 7,675 \times X_{\text{толщина восходящей кишки}} + 4,677,$$

при увеличении толщины восходящей кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 7,675. Полученная модель объясняет 10,9% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 23).

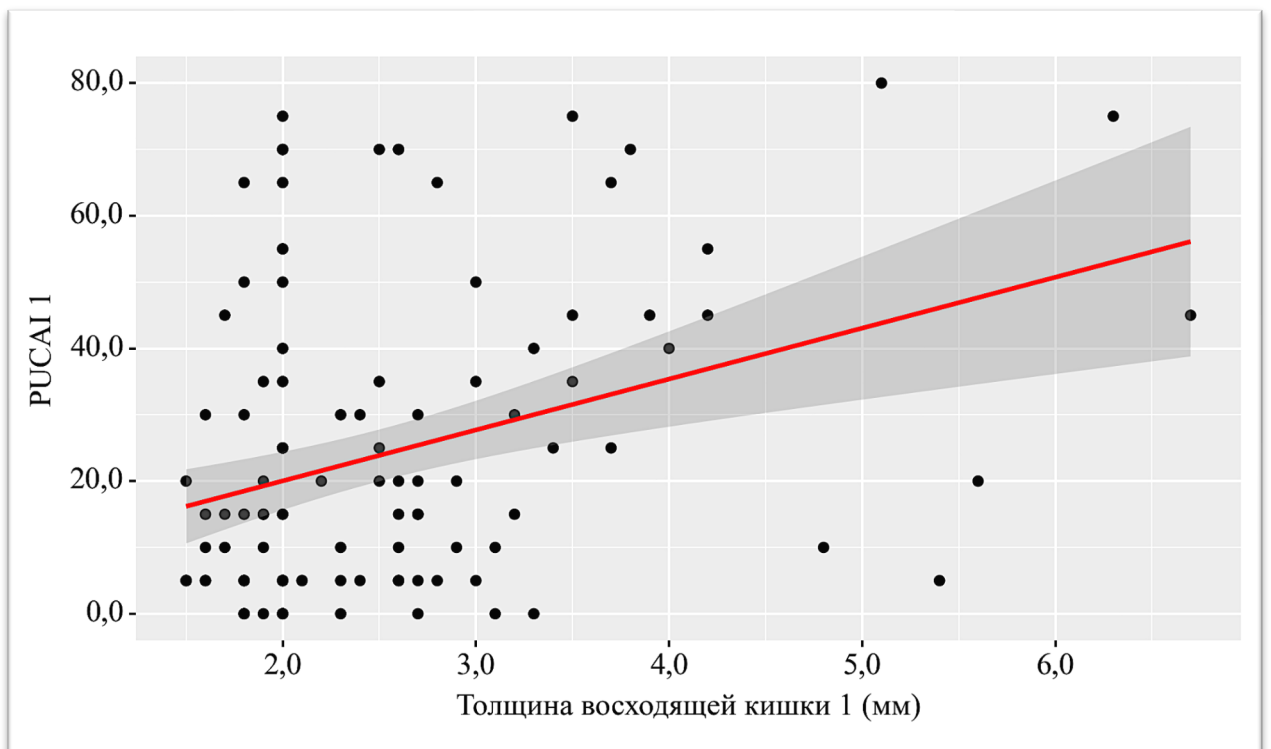


Рисунок 23 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI от толщины восходящей кишки (n = 120)

При оценке связи индекса PUCAI и толщины кишечной стенки поперечной кишки была установлена статистически значимая умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 8,365 \times X_{\text{толщина поперечной кишки}} + 1,783,$$

при увеличении толщины поперечной кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 8,365. Полученная модель объясняет 17,8% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 24).

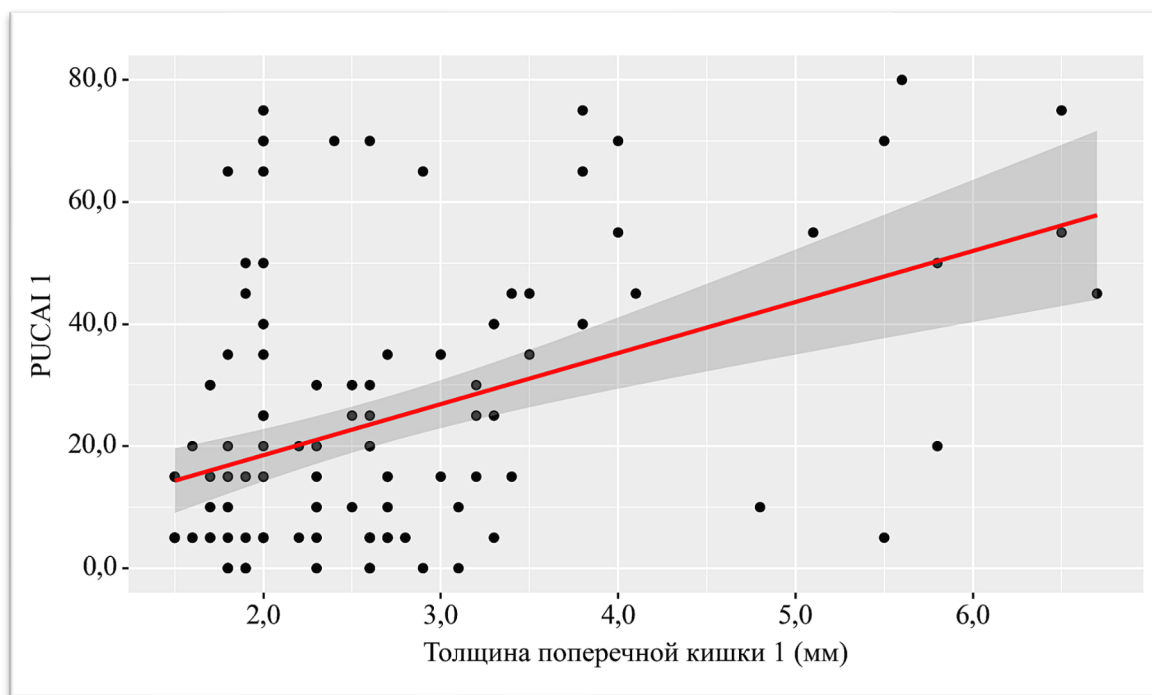


Рисунок 24 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI от толщины поперечной кишки ($n = 120$).

При оценке связи индекса PUCAI и толщины нисходящей кишки была установлена статистически значимая заметная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 10,417 \times X_{\text{толщина нисходящей кишки}} - 6,09,$$

при увеличении толщины нисходящей кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 10,417. Полученная модель объясняет 33,3% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 25).

При оценке связи индекса PUCAI и толщины кишечной стенки сигмовидной кишки была установлена статистически значимая заметная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 13,255 \times X_{\text{толщина сигмовидной кишки}} - 18,704,$$

при увеличении толщины сигмовидной кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 13,255. Полученная модель объясняет 51,2% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 26).

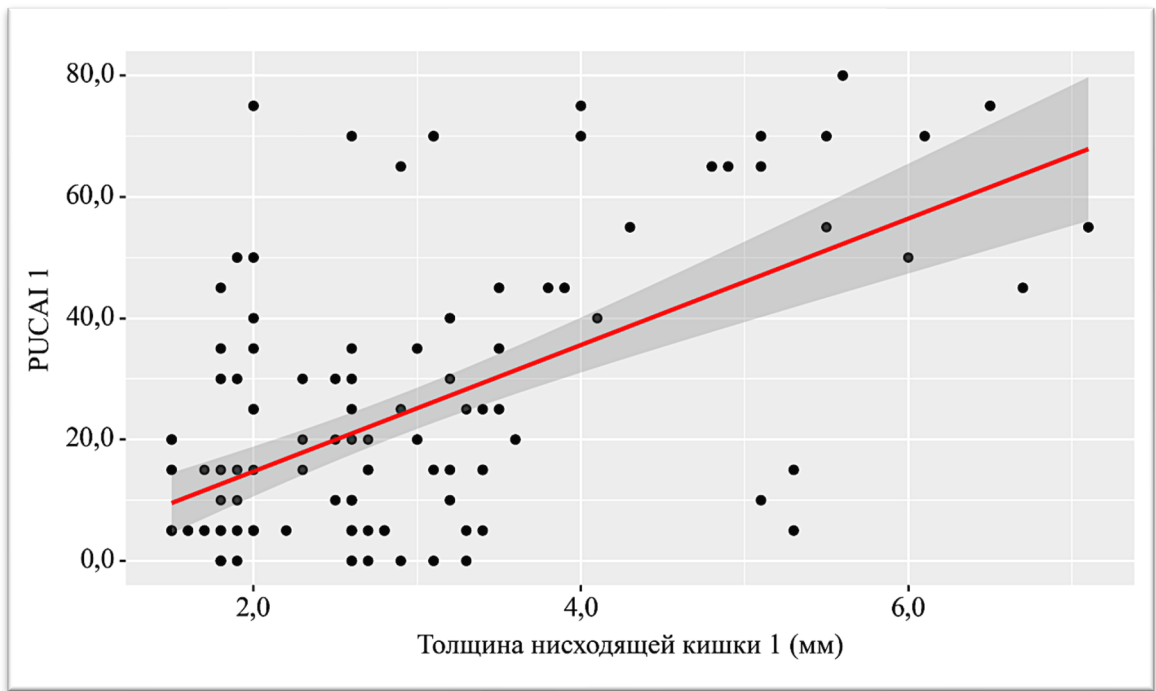


Рисунок 25 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI от толщины нисходящей кишки ($n = 120$)

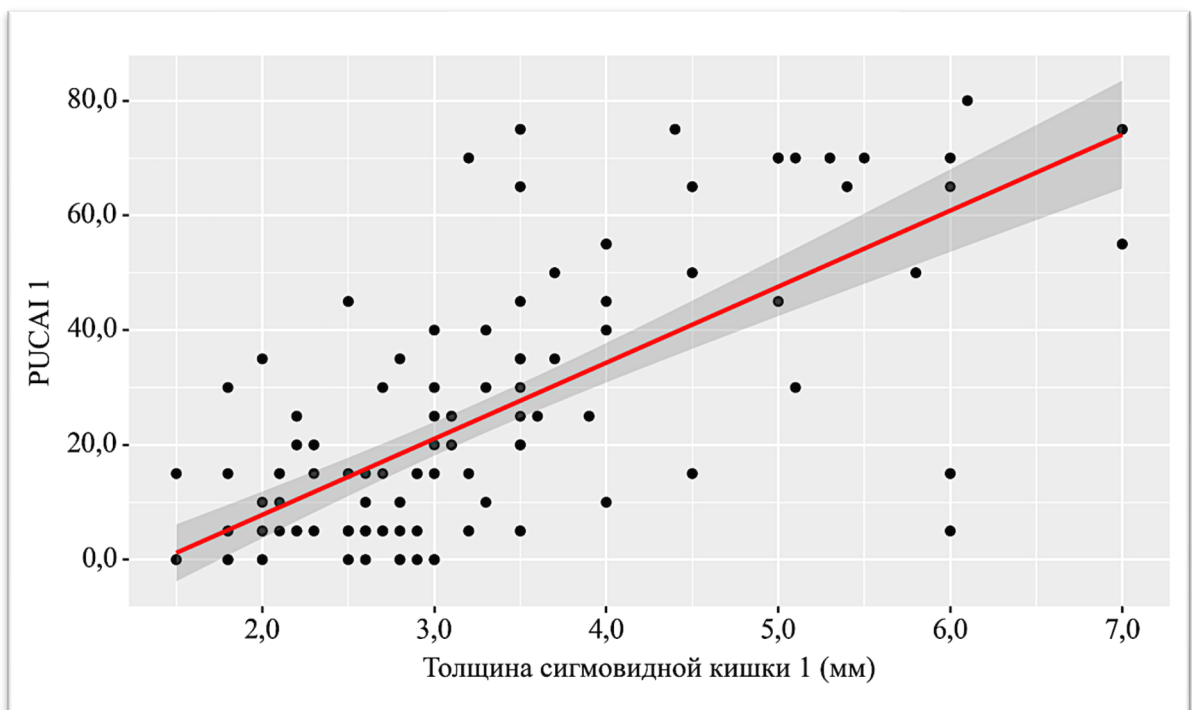


Рисунок 26 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI от толщины сигмовидной кишки ($n = 120$)

В ходе нашего исследования было доказано, что при нарастании клинической активности язвенного колита увеличивалась толщина кишечной стенки по данным трансабдоминальной ультразвуковой диагностики.

Стоит отметить, что по нашим данным наиболее значимые изменения отмечались в левых отделах толстой кишки.

При исследовании была проведена оценка зависимости кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от клинического индекса PUCAI (Таблица 41).

Таблица 41 – Зависимость кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от клинического индекса PUCAI (n = 120)

Показатели	Категории	PUCAI (n, %)				p
		Ремиссия	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Кровоток в кишечной стенке при УЗИ	Нет	49 (47,1)	35 (33,7)	16 (15,4)	4 (3,8)	< 0,001*
	Есть	1 (6,2)	1 (6,2)	3 (18,8)	11 (68,8)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

В результате оценки индекса PUCAI в зависимости от наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ, мы установили, что при увеличении толщины кишечной стенки усиливается кровоток (p < 0,001).

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса PUCAI (Таблица 42) с помощью ROC-анализа получена кривая, представленная на Рисунке 27.

Таблица 42 – Модель зависимости вероятности выявления активного кровотока в кишечной стенке от индекса PUCAI

Параметры модели	Значения
Площадь под ROC-кривой	0,914±0,049
95%-й ДИ	0,817–1,000
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение индекса PUCAI в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	45
Наличие кровотока прогнозировалось при значении индекса PUCAI:	> 45
Чувствительность модели	87,5%
Специфичность модели	88,5%

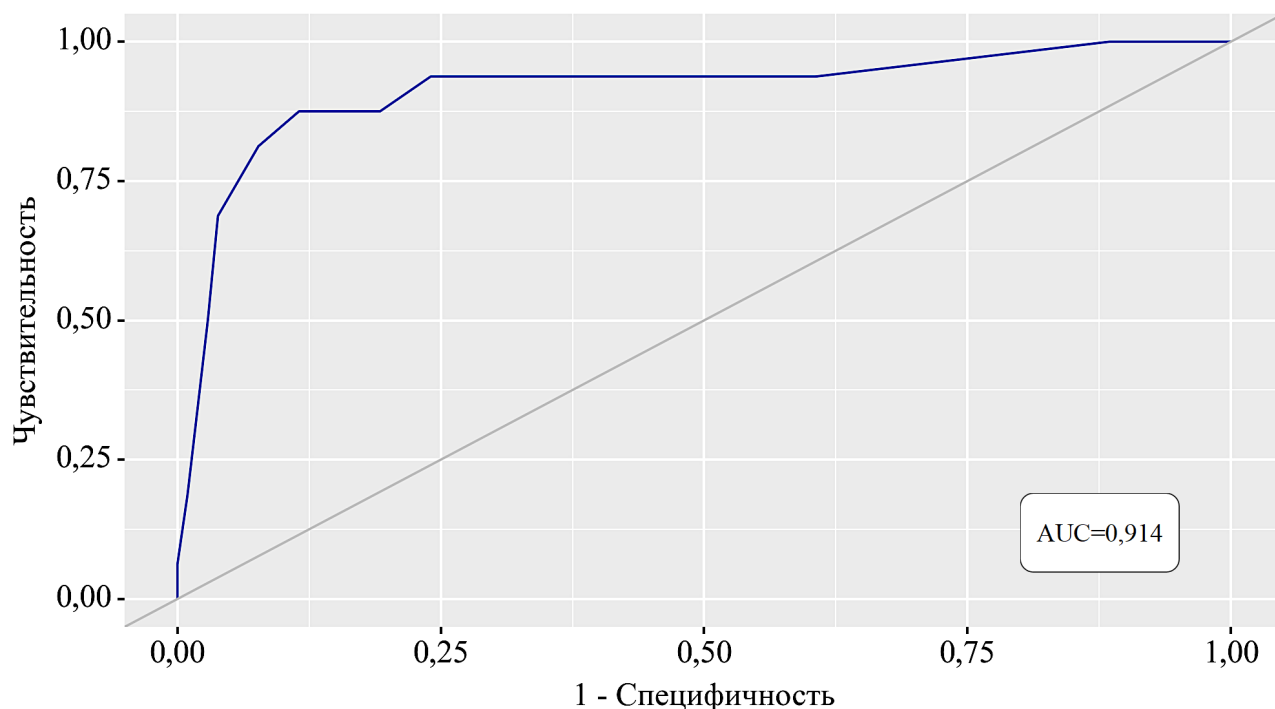


Рисунок 27 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от индекса PUSAI

Была проведена оценка зависимости толщины кишечной стенки при эндоскопической ультрасонографии от клинического индекса PUSAI (Таблица 43).

Таблица 43 – Толщина кишечных стенок по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) в зависимости от степени активности PUSAI (n = 120)

Показатели	PUSAI				p
	Ремиссия	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ (мм), Ме [IQR]	2,4 [2,0; 2,8]	2,9 [2,4; 3,1]	3,6 [3,0; 4,1]	5,0 [4,5; 5,8]	<0,001* p _{p-л} = 0,039 p _{p-у} < 0,001 p _{p-в} < 0,001 p _{л-у} = 0,039 p _{л-в} < 0,001 p _{у-в} = 0,039
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ (мм), Ме [IQR]	2,6 [2,1; 3,0]	3,2 [2,9; 3,5]	3,7 [3,5; 4,2]	5,5 [4,9; 5,9]	<0,001* p _{p-л} < 0,001 p _{p-у} < 0,001 p _{p-в} < 0,001 p _{л-в} < 0,001

Примечание – Ме – медиана значений; IQR – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{p-л} – ремиссия – легкая активность ЯК, p_{p-у} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{p-в} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{л-у} – легкая активность – умеренная активность ЯК, p_{у-в} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

По результатам проведенного 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).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки по данным эндоскопической ультрасонографии и индекса клинической активности PUCAI (Таблица 44).

Таблица 44 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) и индекса PUCAI ($n = 120$)

PUCAI	Характеристика корреляционной связи		
	R_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки	0,636	Заметная	$< 0,001^*$
Толщина прямой кишки	0,695	Заметная	$< 0,001^*$

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимые ($p < 0,05$)

При оценке связи индекса PUCAI и толщины сигмовидной кишки по данным эндоскопической ультрасонография была установлена статистически значимая заметная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 13,351 \times X_{\text{толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ}} - 17,933,$$

при увеличении толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 13,351. Полученная модель объясняет 51,7% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 28).

При оценке связи индекса PUCAI и толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ была установлена статистически значимая заметная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс PUCAI}} = 13,865 \times X_{\text{толщина прямой кишки ЭндоУЗИ}} - 22,902,$$

при увеличении толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ на 1 мм следует ожидать увеличение индекса PUCAI на 13,865. Полученная модель объясняет 54,3% наблюдаемой дисперсии индекса PUCAI (Рисунок 29).

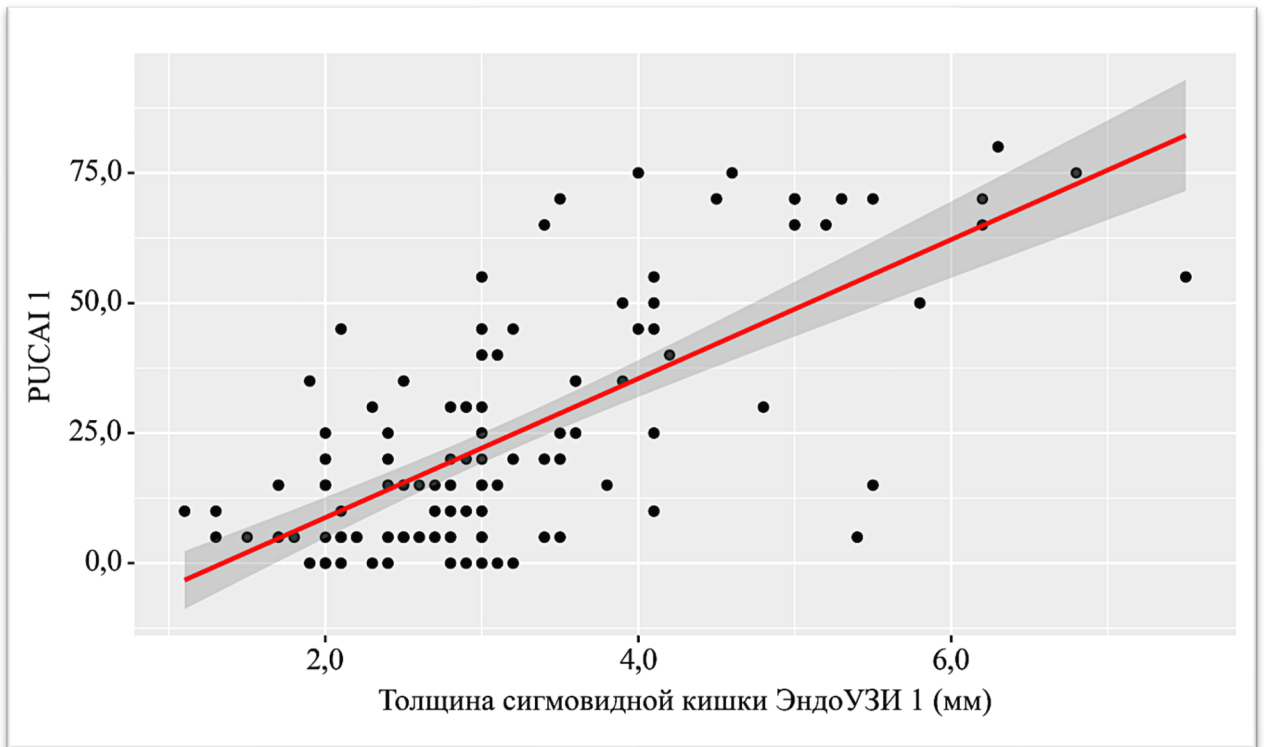


Рисунок 28 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI от толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ (n = 120)

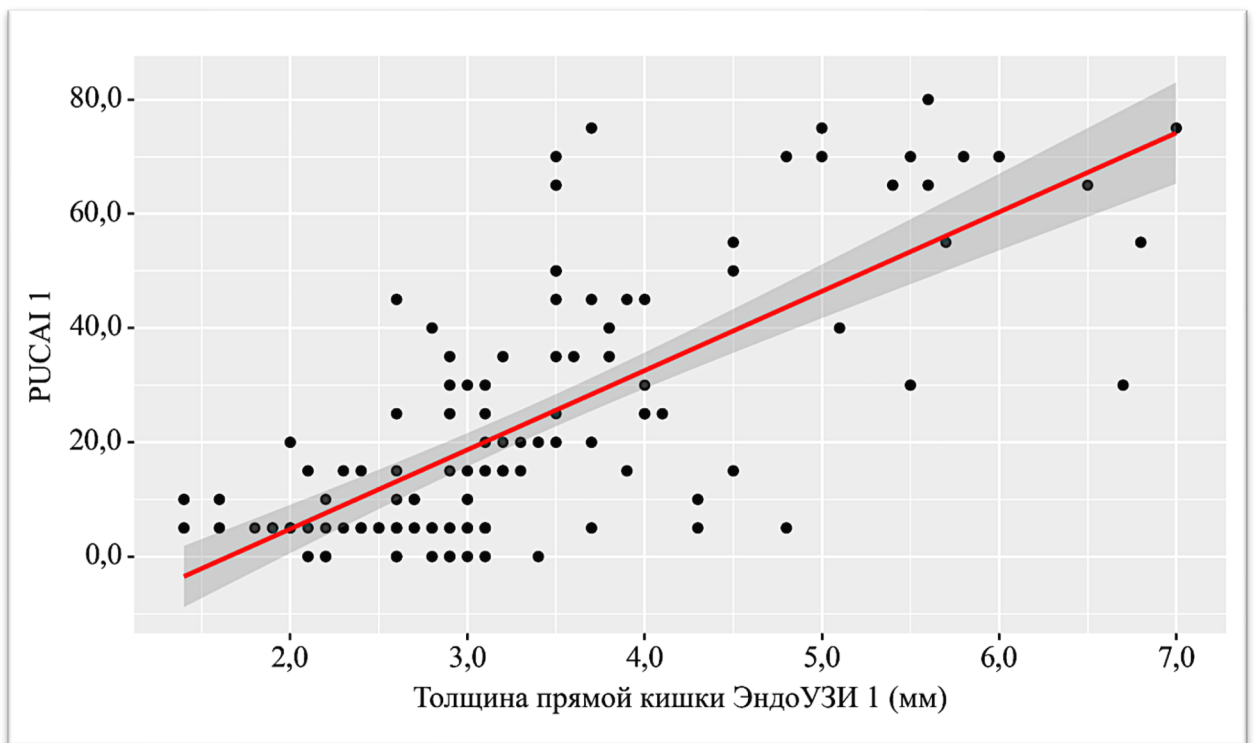


Рисунок 29 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса PUCAI от толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ (n = 120)

По результатам проведенного исследования была определена высокая информативность эндоскопической ультрасонографии в дистальных отделах толстой кишки. Было доказано, что при нарастании клинической активности язвенного колита толщина кишечной стенки увеличивалась.

Также была проведена оценка зависимости кровотока в кишечной стенке при эндоскопической ультрасонографии от клинического индекса PUCAI (Таблица 45).

Таблица 45 – Зависимость наличия кровотока в кишечной стенке при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) от клинического индекса PUCAI (n = 120).

Показатели	Категории	PUCAI				p
		Ремиссия	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Кровоток в прямой кишке ЭндоУЗИ, абс. (%)	Нет	41 (82,0%)	24 (66,7%)	10 (52,6%)	2 (13,3%)	< 0,001*
	Есть	9 (18,0%)	12 (33,3%)	9 (47,4%)	13 (86,7%)	
Кровоток в сигмовидной кишке ЭндоУЗИ, абс. (%)	Нет	41 (82,0%)	25 (69,4%)	10 (52,6%)	1 (6,7%)	< 0,001*
	Есть	9 (18,0%)	11 (30,6%)	9 (47,4%)	14 (93,3%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группам. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

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).

Была определена зависимость индекса PUCAI от наличия кровотока в сигмовидной и прямой кишке по данным ЭндоУЗИ (Таблица 46).

Таблица 46 – Зависимость индекса PUCAI от наличия кровотока в сигмовидной и прямой кишке по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) (n = 120)

Показатель	Категории	PUCAI			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Кровоток в сигмовидной и прямой кишке ЭндоУЗИ	Нет	10,00	5,00 – 20,00	77	< 0,001*
	Есть	40,00	17,50 – 65,00	43	

Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами.

В результате оценки индекса PUCAI в зависимости от наличия кровотока в сигмовидной кишке по данным эндоскопической ультрасонографии, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке от индекса PUCAI (Таблица 47) с помощью ROC-анализа получена кривая, представленная на Рисунке 30.

Таблица 47 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке от индекса PUCAI

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,761±0,048
95%-й ДИ	0,667–0,855
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение индекса PUCAI в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	20
Наличие кровотока прогнозировалось при значении индекса PUCAI:	> 20
Чувствительность модели	74,4%
Специфичность модели	70,1%

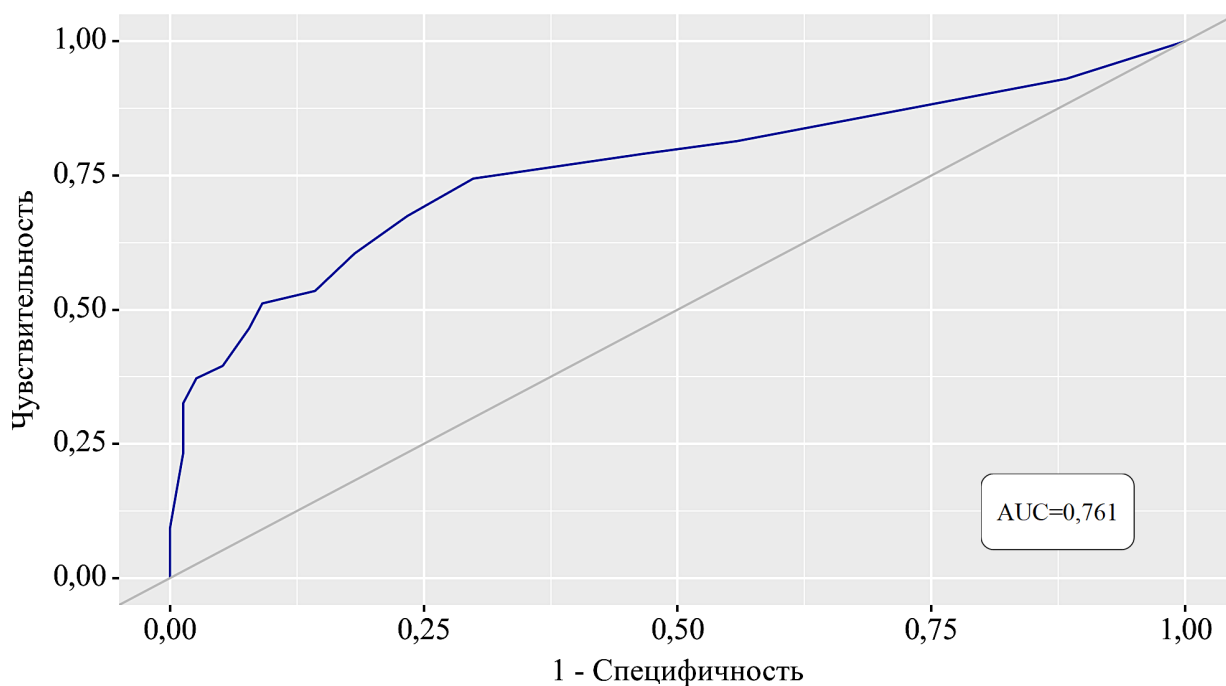


Рисунок 30 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке по Эндосонографии от индекса PUCAI

В результате оценки индекса PUCAI в зависимости от наличия кровотока в прямой кишке по данным ЭндоУЗИ, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в прямой кишке от индекса PUCAI (Таблица 48) с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на Рисунке 31.

Таблица 48 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в прямой кишке от индекса PUCAI

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,749±0,049
95%-й ДИ	0,653–0,845
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение индекса PUCAI в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	20
Вероятность появления активного кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ прогнозировалось при значении индекса PUCAI:	≥ 20
Чувствительность модели	74,4%
Специфичность модели	70,1%

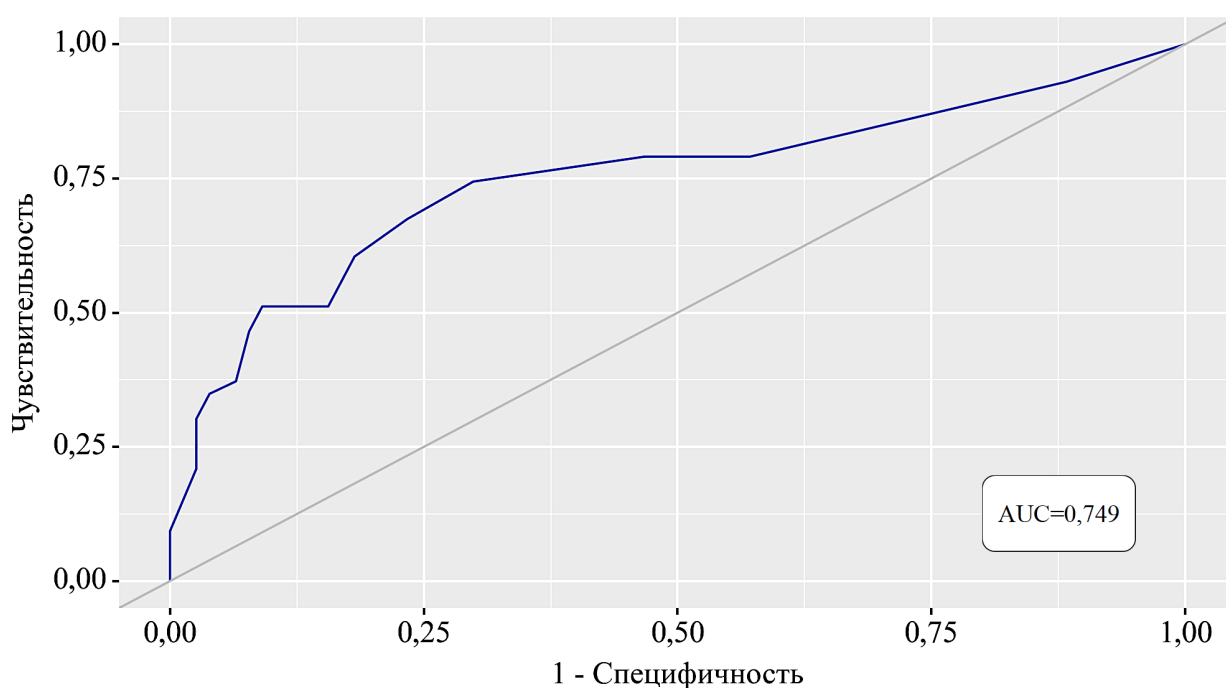


Рисунок 31 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ от индекса PUCAI.

Таким образом, по данным проведенного исследования было выявлено, 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. При эндоскопической ультрасонографии наиболее значимые корреляционные взаимосвязи отмечались в прямой кишке.

При этом стоит отметить, что результаты эндоскопической ультрасонография 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.

4.3. Взаимосвязь эндоскопической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

Для оценки эндоскопической активности язвенного колита в нашем исследовании использовался Эндоскопический индекс активности язвенного колита (UCEIS) (минимальный балл 0, максимальный 7 баллов). Всем детям была проведена трансабдоминальная ультразвуковая диагностики, а также эндоскопическая ультрасонография с оценкой толщины кишечной стенки и выраженности кровотока.

В соответствии с представленной Таблицей 49, 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 из отделов кишечника ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 49 – Зависимость толщины кишечной стенки по данным трансабдоминального УЗИ от степени активности UCEIS (n = 120)

Показатели	UCEIS				p
	Ремиссия	Минимальная активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Толщина слепой кишки (мм), Me [IQR]	1,8 [1,7; 2,0]	2,5 [2,0; 3,1]	2,5 [2,0; 3,8]	2,5 [2,2; 2,6]	< 0,001* pp-л < 0,001 pp-y < 0,001
Толщина восходящей кишки (мм), Me [IQR]	1,8 [1,6; 2,0]	2,2 [1,9; 2,9]	2,3 [2,0; 3,9]	2,5 [2,1; 2,6]	< 0,001* pp-л < 0,001 pp-y < 0,001 pp-в = 0,050
Толщина поперечной кишки (мм), Me [IQR]	1,8 [1,6; 2,0]	2,4 [2,0; 3,0]	2,6 [2,0; 4,3]	3,2 [2,5; 5,1]	< 0,001* pp-л < 0,001 pp-y < 0,001 pp-в = 0,001
Толщина нисходящей кишки (мм), Me [IQR]	1,8 [1,6; 2,0]	2,6 [2,0; 3,1]	3,9 [2,6; 5,3]	4,9 [3,5; 5,8]	< 0,001* pp-л < 0,001 pp-y < 0,001 pp-в < 0,001 pl-y = 0,005 pl-в = 0,016
Толщина сигмовидной кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,3]	2,9 [2,6; 3,5]	4,2 [3,3; 5,5]	5,4 [5,1; 5,9]	< 0,001* pp-л < 0,001 pp-y < 0,001 pp-в < 0,001 pl-y < 0,001 pl-в < 0,001

Примечание – Me – медиана значений; IQR – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами: pp-л – ремиссия – легкая активность ЯК, pp-y – ремиссия – умеренная активность ЯК, pp-в – ремиссия – высокая активность ЯК, pl-y – легкая активность – умеренная активность ЯК, pl-в – легкая активность – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки различных разделов толстой кишки, полученных методом трансабдоминального УЗИ и индекса UCEIS (Таблица 50).

При оценке связи индекса UCEIS и толщины слепой кишки была установлена статистически значимая умеренная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,872 \times X_{\text{толщина слепой кишки}} + 0,984,$$

при увеличении толщины слепой кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,872. Полученная модель объясняет 17,0% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 32).

Таблица 50 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины кишечных стенок по данным трансабдоминального УЗИ и индекса UCEIS (n = 120)

UCEIS	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина слепой кишки	0,468	Умеренная	< 0,001*
Толщина восходящей кишки	0,463	Умеренная	< 0,001*
Толщина поперечной кишки	0,496	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки	0,664	Заметная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки	0,754	Высокая	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимые (p < 0,05)

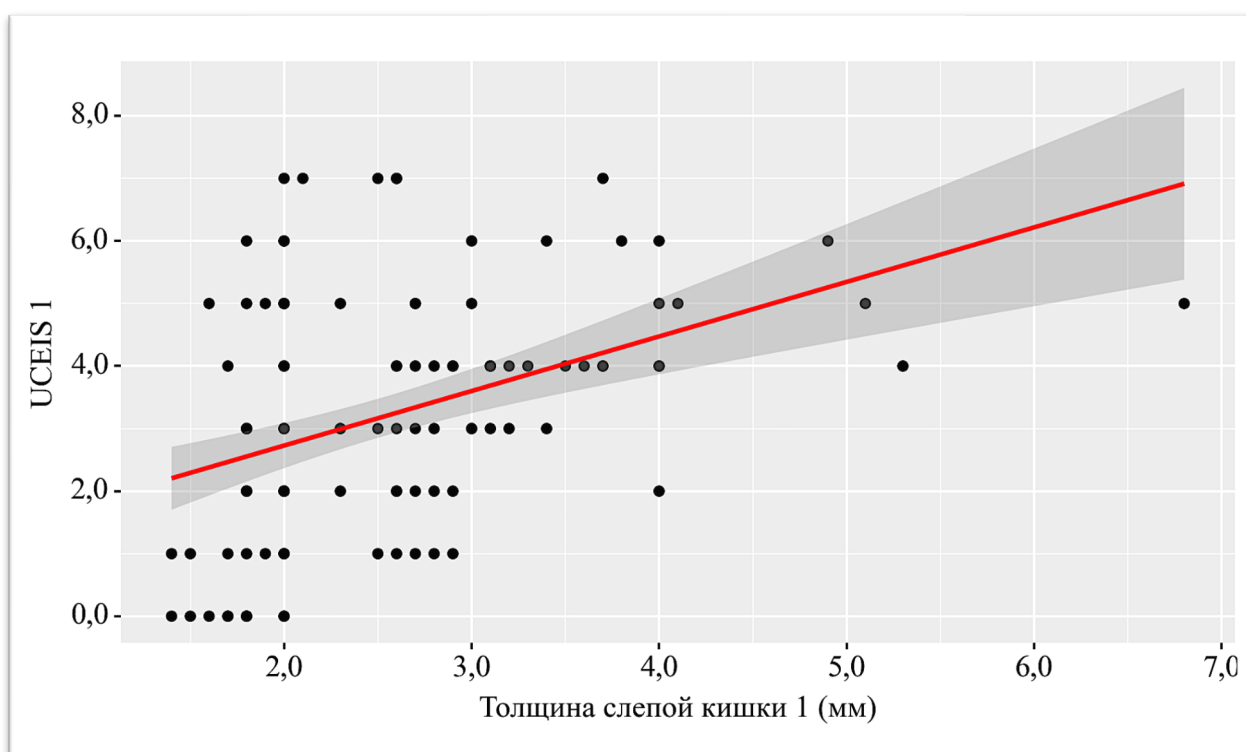


Рисунок 32 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от толщины слепой кишки (n = 120)

При оценке связи индекса UCEIS и толщины восходящей кишки была установлена статистически значимая умеренная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,775 \times X_{\text{толщина восходящей кишки}} + 1,249,$$

при увеличении толщины восходящей кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,775. Полученная модель объясняет 16,2% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 33).

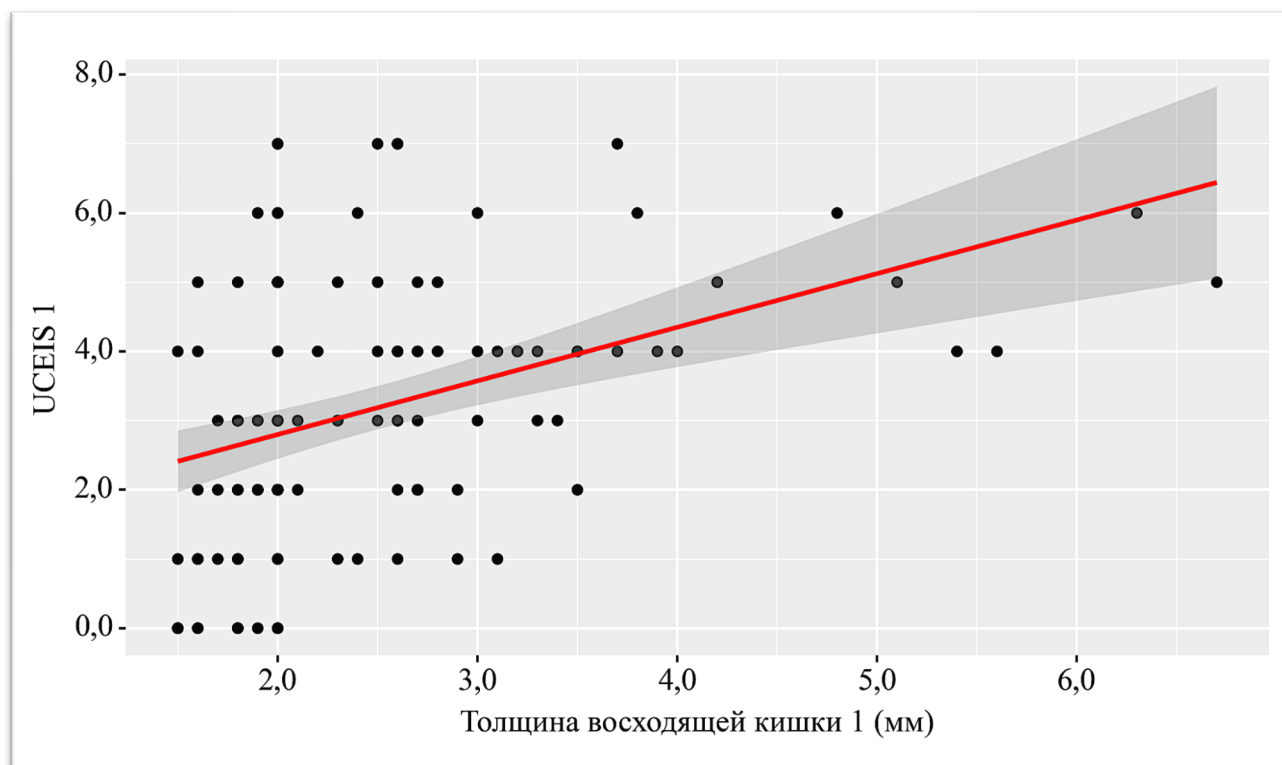


Рисунок 33 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от толщины восходящей кишки ($n = 120$)

При оценке связи индекса UCEIS и толщины поперечной кишки была установлена статистически значимая умеренная теснота прямой связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,817 \times X_{\text{толщина поперечной кишки}} + 1,03,$$

при увеличении толщины поперечной кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,817. Полученная модель объясняет 24,9% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 34).

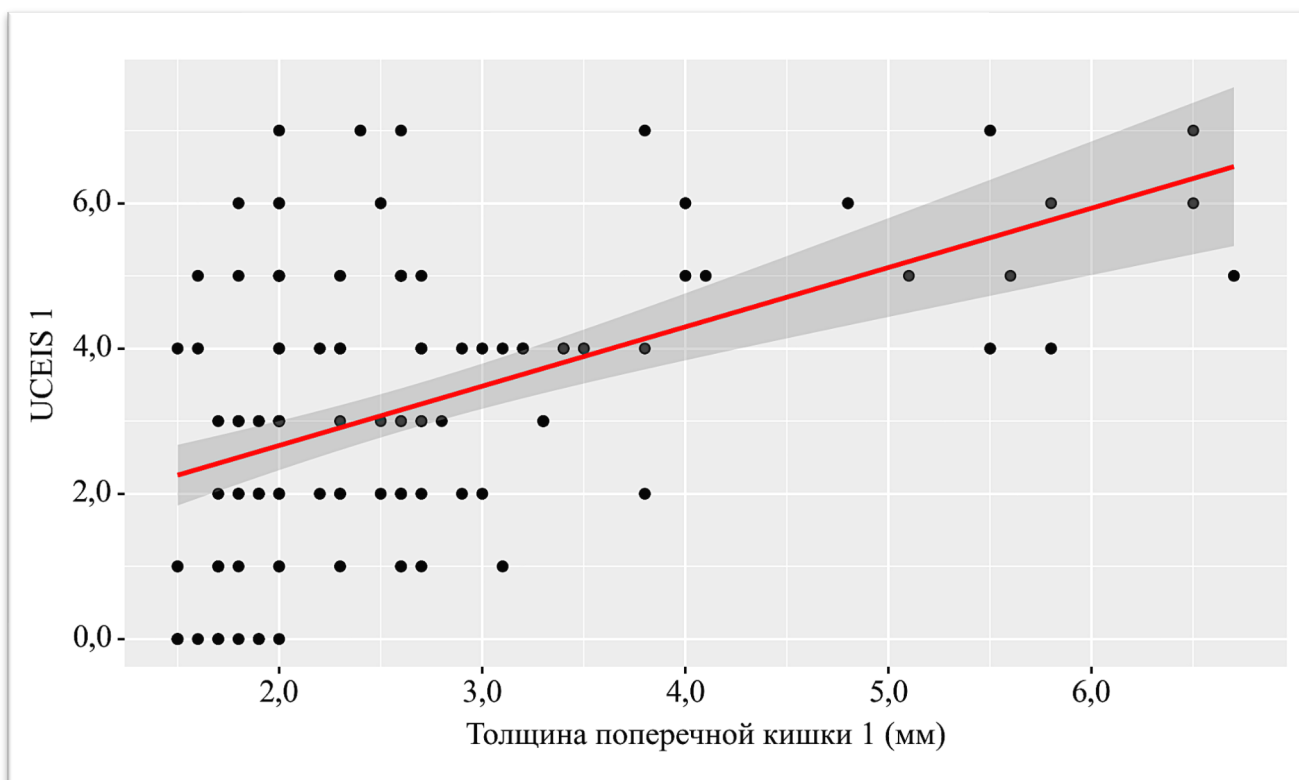


Рисунок 34 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от толщины поперечной кишки ($n = 120$)

При оценке связи индекса UCEIS и толщины нисходящей кишки была установлена заметной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 0,998 \times X_{\text{толщина нисходящей кишки}} + 0,316,$$

при увеличении толщины нисходящей кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 0,998. Полученная модель объясняет 44,9% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 35).

При оценке связи индекса UCEIS и толщины сигмовидной кишки была установлена высокой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 1,157 \times X_{\text{толщина сигмовидной кишки}} - 0,53,$$

при увеличении толщины сигмовидной кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 1,157. Полученная модель объясняет 57,2% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 36).

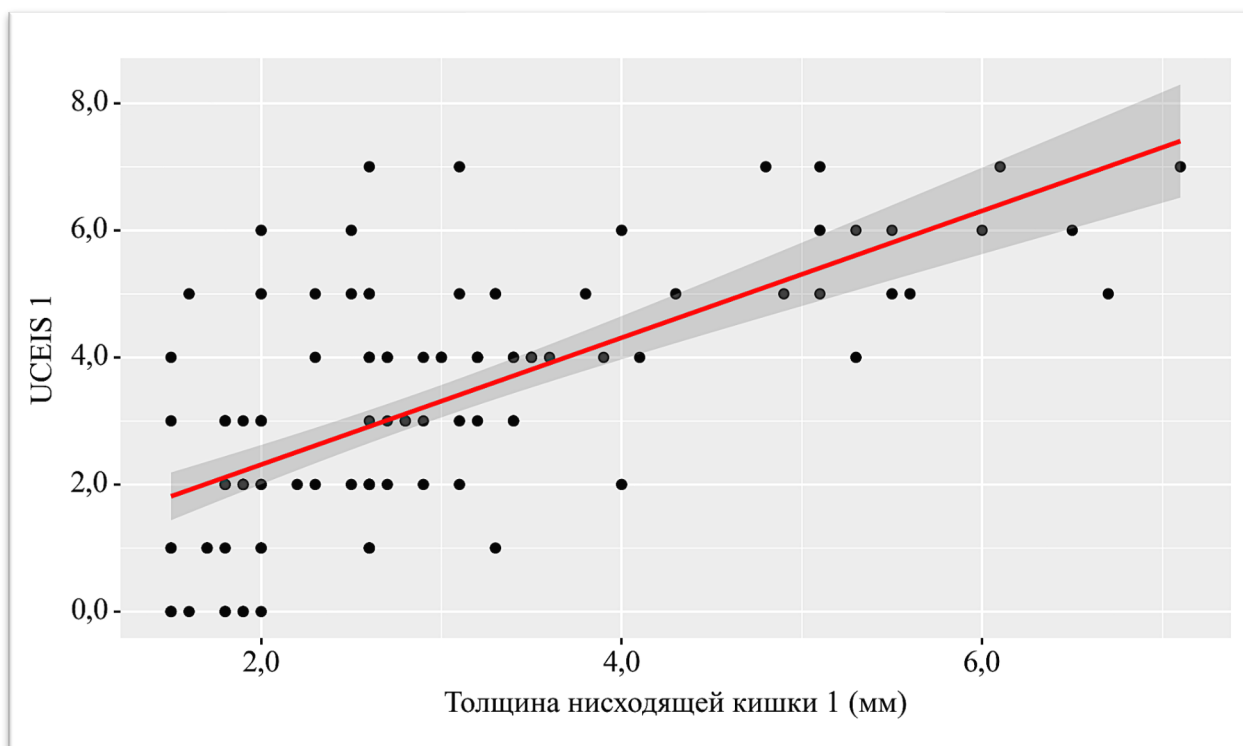


Рисунок 35 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от толщины нисходящей кишки (n = 120)

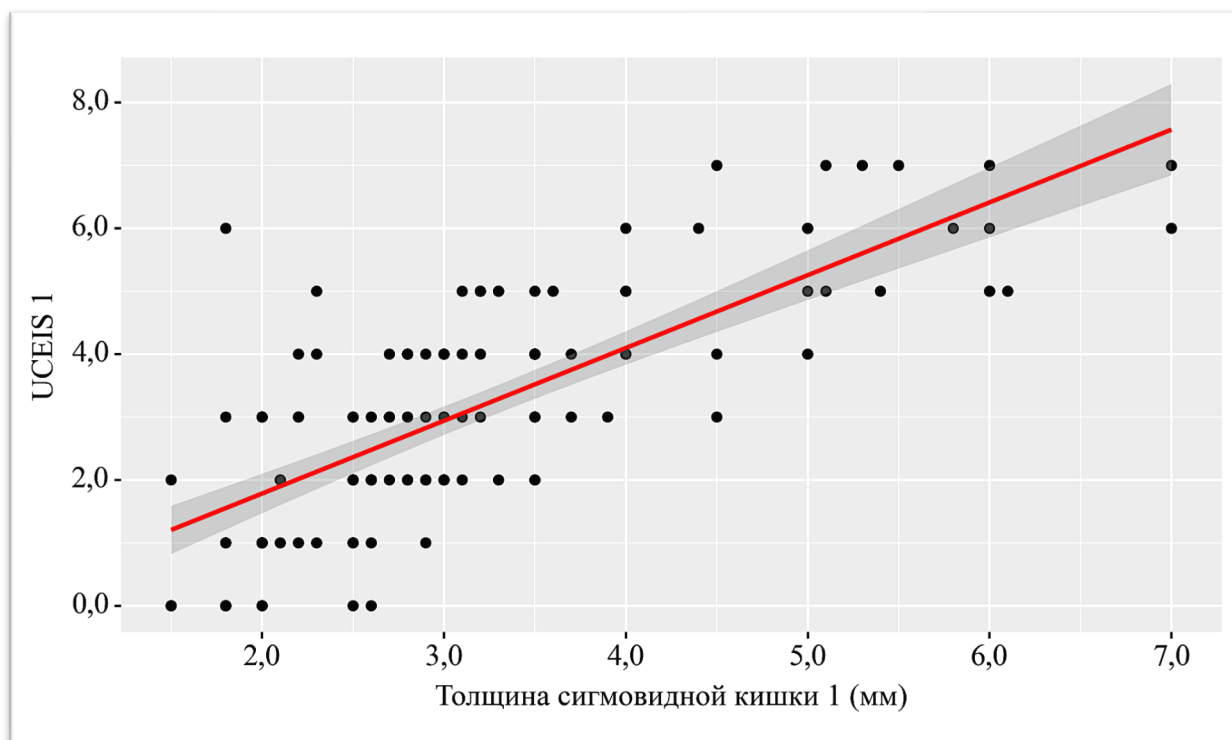


Рисунок 36– График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от толщины сигмовидной кишки (n = 120)

В результате нашего 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.

Было проанализировано наличие кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ в зависимости от степени эндоскопической активности UCEIS (Таблица 51).

Таблица 51 – Зависимость наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ и индекса эндоскопической активности UCEIS (n = 120)

Показатели	Категории	UCEIS				p
		Ремиссия	Минимальная активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Кровоток в кишечной стенке (УЗИ)	Нет	24 (23,1%)	66 (63,5%)	14 (13,5%)	0	< 0,001*
	Есть	0	0	10 (62,5%)	6 (37,5%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

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 оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса UCEIS (Таблица 52) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 37.

Таблица 52 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса UCEIS

Параметры модели	Значения
Площадь под ROC-кривой	0,963±0,034
95%-й ДИ	0,897–1,000
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение индекса UCEIS в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	5
Наличие кровотока прогнозировалось при значении индекса UCEIS:	≥ 5
Чувствительность модели	100,0%
Специфичность модели	86,5%

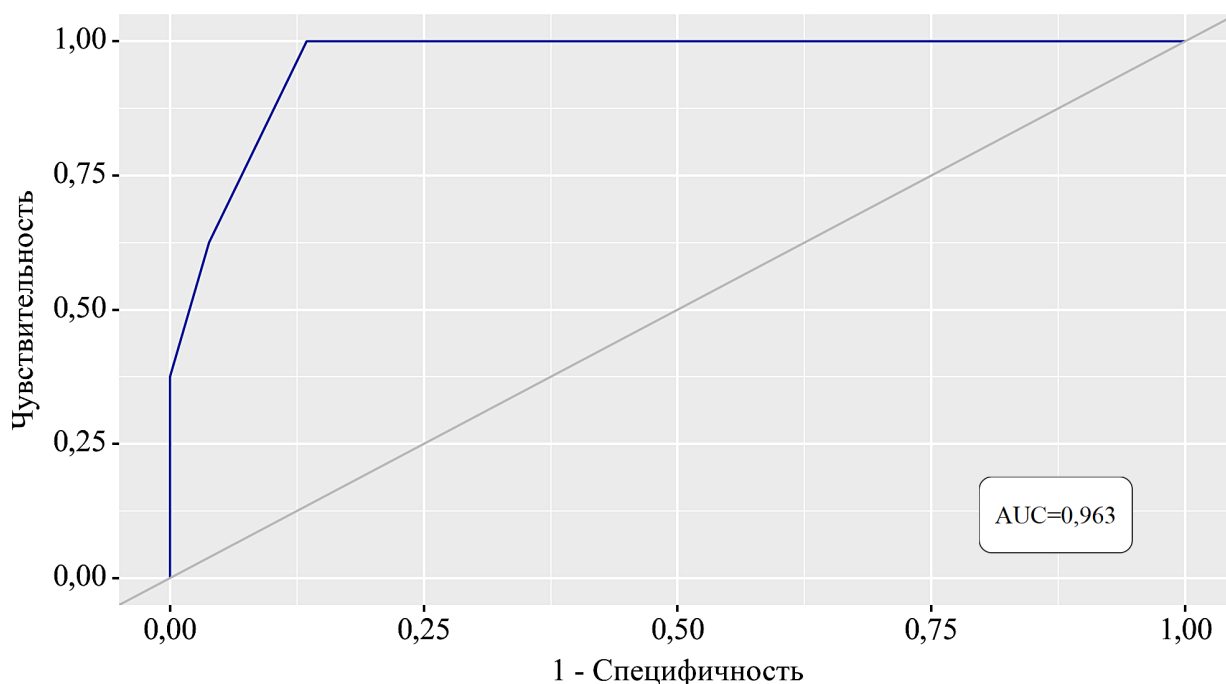


Рисунок 37 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от индекса UCEIS

Таблица 53 – Зависимость толщины стенки сигмовидной кишки по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) в зависимости от степени активности UCEIS (n = 120)

Показатели	PUCAI				p
	Ремиссия	Минимальная активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ (мм), Me [IQR]	2,0 [1,7; 2,2]	2,8 [2,5; 3,2]	4,1 [3,0; 5,3]	5,2 [5,0; 6,0]	<0,001* p _{p-л} < 0,001 p _{p-у} < 0,001 p _{p-в} < 0,001 p _{л-у} < 0,001 p _{л-в} < 0,001
<i>Примечание</i> – Me – медиана значений; IQR – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами: p _{p-л} – ремиссия – легкая активность ЯК, p _{p-у} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p _{p-в} – ремиссия – высокая активность ЯК, p _{л-у} – легкая активность – умеренная активность ЯК, p _{л-в} – легкая – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).					

В соответствии с представленной таблицей 53, при сравнении толщины сигмовидной 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).

Таблица 54 – Зависимость толщины стенки прямой кишки по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) в зависимости от степени активности UCEIS (n = 120).

Показатель	Категории	Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ (мм)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
UCEIS	Ремиссия	2,2 ± 0,4	2,0 – 2,4	24	< 0,001* p _{p-л} < 0,001 p _{p-у} < 0,001 p _{p-в} < 0,001 p _{л-у} < 0,001 p _{л-в} < 0,001 p _{у-в} = 0,031
	Минимальная активность	3,1 ± 0,5	2,9 – 3,2	66	
	Умеренная активность	4,8 ± 1,1	4,3 – 5,2	24	
	Высокая активность	5,8 ± 0,6	5,2 – 6,5	6	

Примечание – Me – медиана значений; SD- стандартное отклонение; ДИ-доверительный интервал; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{p-л} – ремиссия – легкая активность ЯК, p_{p-у} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{p-в} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{л-у} – легкая активность – умеренная активность ЯК, p_{л-в} – легкая – высокая активность ЯК, p_{у-в} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).

В представленной Таблице 54, при сравнении толщины прямой кишки, полученной методом эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ), в зависимости от степени активности UCEIS, также было выявлено утолщение кишечной стенки прямой кишки при увеличении эндоскопической активности язвенного колита (p < 0,001).

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки в сигмовидной и прямой кишке, полученных методом эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) и индекса UCEIS (Таблица 55).

Таблица 55 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки по данным ЭндоУЗИ и индекса UCEIS (n = 120)

UCEIS	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки	0,738	Высокая	< 0,001*
Толщина прямой кишки	0,818	Высокая	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

При оценке связи индекса UCEIS и толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ была установлена статистически значимая высокая теснота прямой

связи. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 1,154 \times X_{\text{толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ}} - 0,428,$$

при увеличении толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 1,154. Полученная модель объясняет 56,7% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 38).

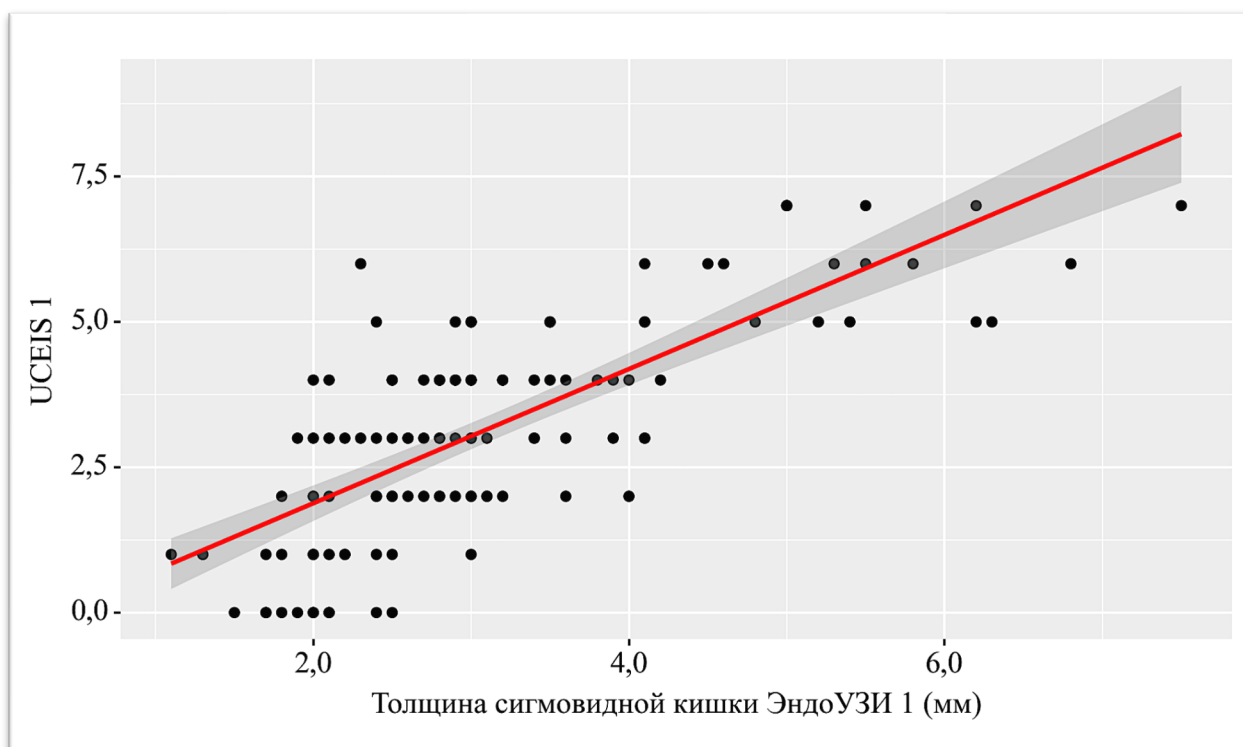


Рисунок 38 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса UCEIS от толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ (n = 120)

При оценке связи индекса UCEIS и толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ была установлена высокой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{индекс UCEIS}} = 1,252 \times X_{\text{толщина прямой кишки ЭндоУЗИ}} - 1,037,$$

при увеличении толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ на 1 мм следует ожидать увеличение индекса UCEIS на 1,252. Полученная модель объясняет 64,9% наблюдаемой дисперсии индекса UCEIS (Рисунок 39).

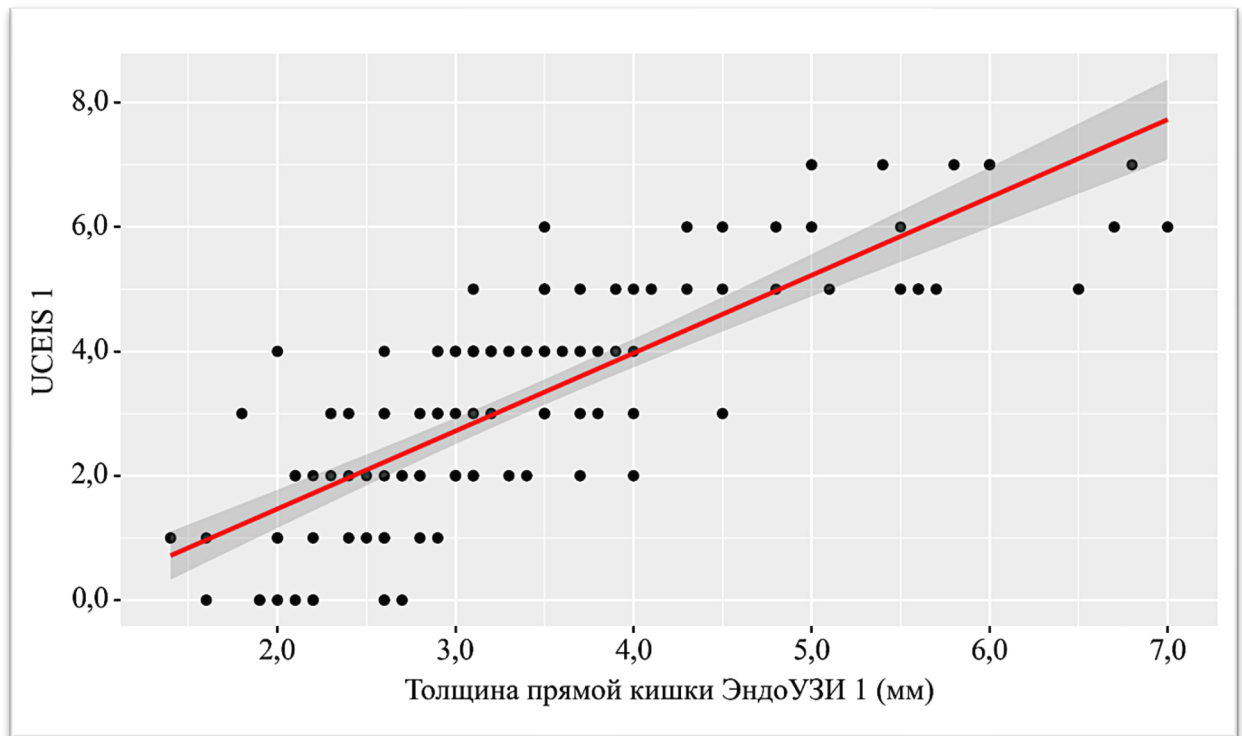


Рисунок 39 – График регрессионной функции, отраающий зависимость индекса UCEIS от толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ (n = 120)

По результатам проведенного нами исследования эндоскопическая ультразвукография показала высокую информативность в дистальных отделах толстой кишки. Доказано, что при нарастании эндоскопической активности язвенного колита толщина кишечной стенки увеличивалась.

Было проанализировано наличие кровотока в кишечной стенке по данным ЭндоУЗИ в зависимости от степени активности UCEIS (Таблица 56).

Таблица 56 – Зависимость наличия кровотока в стенках сигмовидной и прямой кишки, при эндоскопической ультразвукографии и степени активности UCEIS (n = 120).

Показатели	Категории	UCEIS				p
		Ремиссия	Минимальная активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Кровоток в прямой кишке ЭндоУЗИ, абс. (%)	Нет	22 (91,7%)	46 (69,7%)	9 (37,5%)	0 (0,0%)	< 0,001*
	Есть	2 (8,3%)	20 (30,3%)	15 (62,5%)	6 (100,0%)	
Кровоток в сигмовидной кишке ЭндоУЗИ, абс. (%)	Нет	21 (87,5%)	48 (72,7%)	8 (33,3%)	0 (0,0%)	< 0,001*
	Есть	3 (12,5%)	18 (27,3%)	16 (66,7%)	6 (100,0%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группам. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

В соответствии с представленной Таблицей 56, 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 ($p < 0,001$).

Была определена зависимость индекса UCEIS от наличия кровотока в сигмовидной и прямой кишке по данным ЭндоУЗИ (Таблица 57).

В результате оценки индекса UCEIS в зависимости от наличия кровотока в сигмовидной кишке по ЭндоУЗИ, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 57 – Зависимость индекса UCEIS от наличия кровотока в сигмовидной и прямой кишке по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) ($n = 120$)

Показатель	Категории	UCEIS			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Кровоток в сигмовидной кишке ЭндоУЗИ	Нет	2,00	1,00–4,00	77	< 0,001*
	Есть	5,00	3,00–6,00	43	
Кровоток в прямой кишке ЭндоУЗИ	Нет	2,00	1,00–4,00	77	< 0,001*
	Есть	4,00	3,00–5,50	43	
<i>Примечание</i> – В таблице представлены различия, которые статистически значимы ($p < 0,05$)					

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке от индекса UCEIS (Таблица 58) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 40.

В результате оценки индекса UCEIS в зависимости от наличия кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в прямой кишке от индекса UCEIS (Таблица 59) с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на Рисунке 41.

Таблица 58 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке от индекса PUSAI

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,875±0,046
95%-й ДИ	0,784–0,966
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение индекса UCEIS в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	4
Вероятность появления активного кровотока в сигмовидной кишке по ЭндосУЗИ прогнозировалось при значении индекса UCEIS:	≥ 4
Чувствительность модели	76,9%
Специфичность модели	84,6%

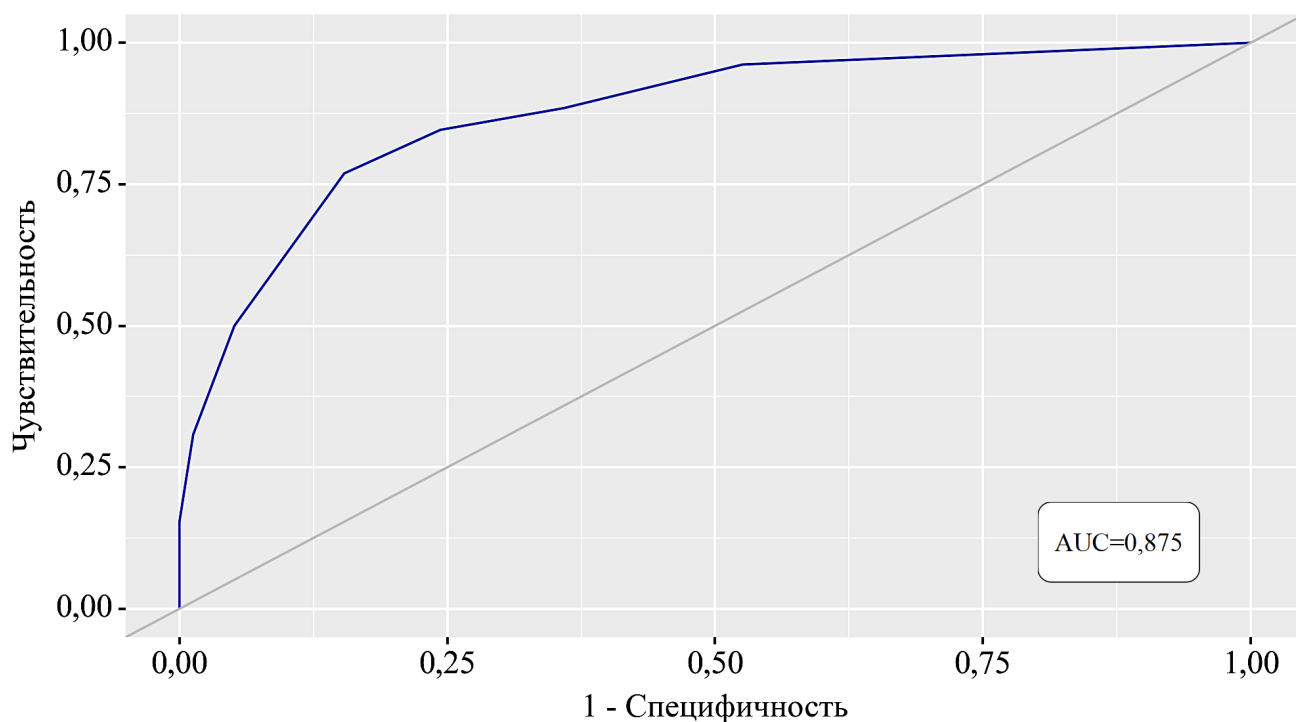


Рисунок 40 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке по ЭндосУЗИ от индекса UCEIS

Таблица 59 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в прямой кишке от индекса PUCAI

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,902±0,040
95%-й ДИ	0,823–0,981
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение индекса UCEIS в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	4
Вероятность появления активного кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ прогнозировалось при значении индекса UCEIS:	≥ 4
Чувствительность модели	82,1%
Специфичность модели	88,2%

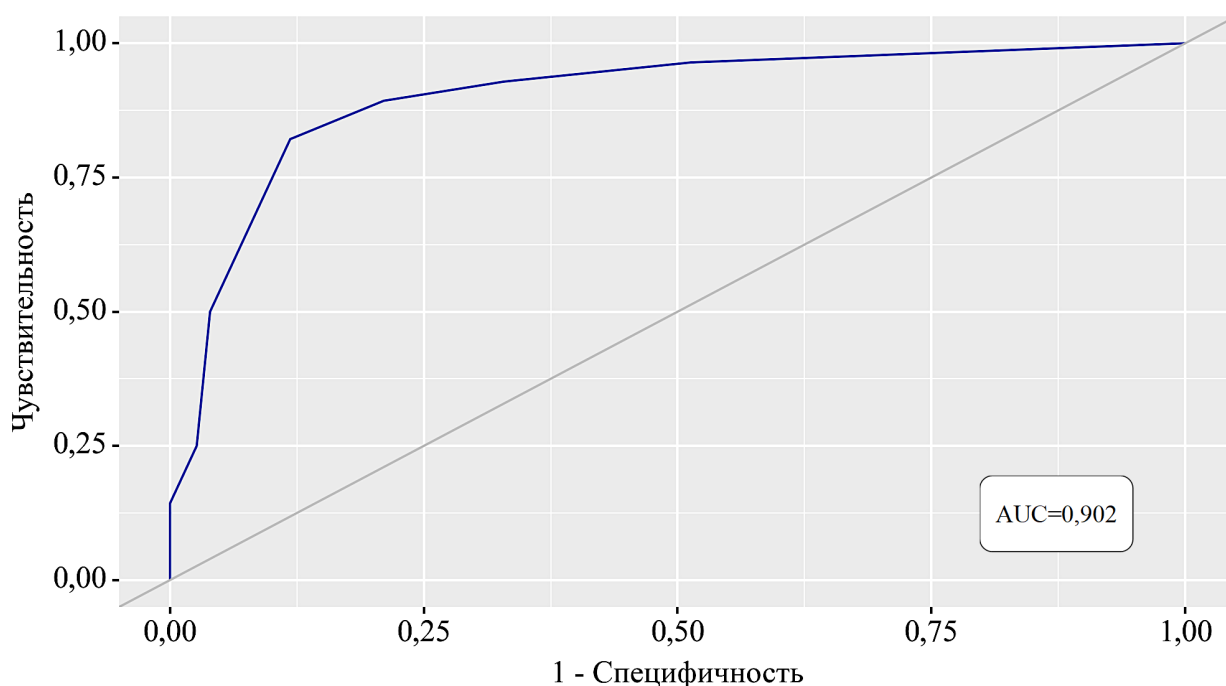


Рисунок 41 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ от индекса UCEIS

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 ЖК была затруднена вследствие смазанности всех слоев кишечной стенки.

4.4. 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 (Таблицы 60–64).

Таблица 60 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины слепой кишки при трансабдоминальной УЗИ и лабораторных показателей (n = 120)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	Rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина слепой кишки – HGB	-0,076	Нет связи	0,408
Толщина слепой кишки – PLT	0,197	Слабая	0,031*
Толщина слепой кишки – СОЭ	0,148	Слабая	0,106
Толщина слепой кишки – СРБ	0,172	Слабая	0,065
Толщина слепой кишки – Белок общий	-0,116	Слабая	0,212
Толщина слепой кишки – Альбумин	-0,108	Слабая	0,244
Толщина слепой кишки – WBC	0,250	Слабая	0,006*
Толщина слепой кишки – ФК	0,285	Слабая	0,002*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

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

Таблица 61 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины восходящей кишки при трансабдоминальной УЗИ и лабораторных показателей (n = 120).

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина восходящей кишки – HGB	-0,119	Слабая	0,195
Толщина восходящей кишки – PLT	0,221	Слабая	0,015*
Толщина восходящей кишки – СОЭ	0,188	Слабая	0,040*
Толщина восходящей кишки – СРБ	0,232	Слабая	0,012*
Толщина восходящей кишки – Белок общий	-0,077	Нет связи	0,407
Толщина восходящей кишки – Альбумин	-0,166	Слабая	0,072
Толщина восходящей кишки – WBC	0,286	Слабая	0,002*
Толщина восходящей кишки – ФК	0,313	Умеренная	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

Таблица 62 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины поперечной кишки при трансабдоминальной УЗИ и лабораторных показателей (n = 120).

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина поперечной кишки – HGB	-0,187	Слабая	0,040*
Толщина поперечной кишки – PLT	0,298	Слабая	< 0,001*
Толщина поперечной кишки – СОЭ	0,191	Слабая	0,037*
Толщина поперечной кишки – СРБ	0,258	Слабая	0,005*
Толщина поперечной кишки – Белок общий	-0,100	Слабая	0,280
Толщина поперечной кишки – Альбумин	-0,221	Слабая	0,016*
Толщина поперечной кишки – WBC	0,349	Умеренная	< 0,001*
Толщина поперечной кишки – ФК	0,360	Умеренная	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

Таблица 63 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины нисходящей кишки при трансабдоминальной УЗИ и лабораторных показателей (n = 120).

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина нисходящей кишки – HGB	-0,264	Слабая	0,004*
Толщина нисходящей кишки – PLT	0,368	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки – СОЭ	0,380	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки – СРБ	0,448	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки – Белок общий	-0,203	Слабая	0,027*
Толщина нисходящей кишки – Альбумин	-0,388	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки – WBC	0,454	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки – ФК	0,464	Умеренная	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

Таблица 64 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины сигмовидной кишки при трансабдоминальной УЗИ и лабораторных показателей (n = 120)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки – HGB	-0,346	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки – PLT	0,464	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки – СОЭ	0,477	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки – СРБ	0,547	Заметная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки – Белок общий	-0,230	Слабая	0,012*
Толщина сигмовидной кишки – Альбумин	-0,403	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки – WBC	0,465	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки – ФК	0,548	Заметная	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами

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 (Таблица 65).

Таблица 65 – Зависимость наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ от лабораторных показателей (n = 120)

Показатели	Категории	Кровоток при трансабдоминальном УЗИ			p
		M ± SD / Me	95%-й ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
HGB (г/л)	Нет	123,18±19,14	119,46–126,90	104	0,220
	Есть	116,75±21,24	105,43–128,07	16	
PLT (10 ⁹ /л)	Нет	347,60±103,79	327,41–367,78	104	< 0,001*
	Есть	456,81±128,08	388,56–525,06	16	
СОЭ (мм/час)	Нет	8	4–13	104	0,003*
	Есть	17	9–27	16	
СРБ (мг/л)	Нет	1,10	0,33–3,02	104	< 0,001*
	Есть	15,69	5,88–32,85	16	
Белок общий (г/л)	Нет	71,91±5,88	70,77–73,05	104	< 0,001*
	Есть	64,50±5,33	61,66–67,34	16	
Альбумин (г/л)	Нет	42,06±3,46	41,39–42,74	104	< 0,001*
	Есть	36,18±4,45	33,81–38,55	16	
WBC (10 ⁹ /л)	Нет	6,25	5,17–7,65	104	< 0,001*
	Есть	9,18	8,04–16,48	16	
ФК (мкг/г)	Нет	501,39	87,11–1000,00	104	0,013*
	Есть	900,00	387,50–1800,00	16	

Примечание – Me – медиана значений; SD- стандартное отклонение; ДИ-доверительный интервал; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами

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, нам 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 нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины сигмовидной и прямой кишки, измеренных методом эндоскопической ультрасонографии и лабораторных показателей (Таблицы 66, 67).

Таблица 66 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины сигмовидной кишки при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) и лабораторных показателей (n = 120)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – HGB	-0,360	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – PLT	0,455	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – СОЭ	0,438	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – СРБ	0,538	Заметная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – Белок общий	-0,224	Слабая	0,014*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – Альбумин	-0,369	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – WBC	0,419	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ – ФК	0,521	Заметная	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

Таблица 67 – Корреляционный анализ взаимосвязи толщины прямой кишки при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) и лабораторных показателей (n = 120)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – HGB	-0,307	Умеренная	< 0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – PLT	0,309	Умеренная	< 0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – СОЭ	0,295	Слабая	0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – СРБ	0,421	Умеренная	< 0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – Белок общий	-0,330	Умеренная	< 0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – Альбумин	-0,410	Умеренная	< 0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – WBC	0,333	Умеренная	< 0,001*
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ – ФК	0,488	Умеренная	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

Мы установили, 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 нашем исследовании мы определяли зависимость лабораторных показателей от наличия кровотока в сигмовидной и прямой кишке при проведении эндоскопической ультрасонографии (Таблица 68 и 69).

Таблица 68 – Зависимость лабораторных показателей от кровотока в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии (n = 120)

Показатели	Кровоток в сигмовидной кишке ЭндоУЗИ				p
	Категории	M ± SD / Me	95%-й ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
HGB (г/л)	Нет	124,26±18,31	120,10–128,41	77	0,146
	Есть	118,86±21,16	112,35–125,37	43	
PLT (10 ⁹ /л)	Нет	336,00	274,00–416,00	77	0,031*
	Есть	383,00	305,50–453,50	43	
СОЭ (мм/час)	Нет	8	4–12	77	0,088
	Есть	12	4–20	43	
СРБ (мг/л)	Нет	0,62	0,32–2,60	77	< 0,001*
	Есть	4,17	0,95–12,63	43	
Белок общий (г/л)	Нет	72,13±6,09	70,75–73,52	77	0,004*
	Есть	68,75±6,18	66,85–70,66	43	
Альбумин (г/л)	Нет	42,73	40,23–44,25	77	0,001*
	Есть	40,46	36,96–42,80	43	
WBC (10 ⁹ /л)	Нет	6,05	4,97–7,03	77	< 0,001*
	Есть	7,69	6,25–9,56	43	
ФК (мкг/г)	Нет	427,00	72,49–955,34	77	0,005*
	Есть	800,00	328,50–1377,40	43	

Примечание – Me – медиана значений; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; Q₁ – Q₃ – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами

Исходя из полученных данных при сравнении PLT, СРБ, белка общего, альбумина, WBC, ФК в зависимости от наличия кровотока в сигмовидной кишке при ЭндоУЗИ, 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 ЭндоУЗИ, нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,146, p = 0,088 соответственно).

Согласно представленной Таблице 69, при оценке СРБ, белка общего, альбумина, WBC, ФК в зависимости от наличия кровотока в прямой кишке при ЭндоУЗИ, 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 ЭндоУЗИ, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,223$, $p = 0,095$, $p = 0,374$ соответственно).

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

Таблица 69 – Зависимость лабораторных показателей от кровотока в прямой кишке при эндоскопической ультрасонографии ($n = 120$).

Показатели	Кровоток в прямой кишке ЭндоУЗИ				p
	Категории	М ± SD / Ме	95%-й ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
HGB (г/л)	Нет	123,95±18,33	119,79–128,11	77	0,223
	Есть	119,42±21,25	112,88–125,96	43	
PLT (10 ⁹ /л)	Нет	343,00	274,00–417,00	77	0,095
	Есть	381,00	300,50–444,50	43	
СОЭ (мм/час)	Нет	9	4–13	77	0,374
	Есть	10	4–19	43	
СРБ (мг/л)	Нет	0,71	0,33–2,95	77	0,003*
	Есть	3,36	0,71–10,98	43	
Белок общий (г/л)	Нет	72,02±6,22	70,61–73,44	77	0,010*
	Есть	68,95±6,06	67,08–70,82	43	
Альбумин (г/л)	Нет	42,12±3,66	41,29–42,96	77	0,002*
	Есть	39,77±4,47	38,39–41,14	43	
WBC (10 ⁹ /л)	Нет	6,07	5,05–7,03	77	< 0,001*
	Есть	7,81	6,11–9,82	43	
ФК (мкг/г)	Нет	372,46	72,49–1000,00	77	0,007*
	Есть	710,00	375,00–1110,00	43	

Примечание – Ме – медиана значений; SD – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; n – количество пациентов; p – достоверность различий между соответствующими группами

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. Мы доказали высокую информативность обоих ультразвуковых методов диагностики, однако наличие кровотока наиболее точно коррелировало с лабораторными показателями при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике.

4.5. Взаимосвязь показателей морфологической активности язвенного колита и ультразвуковых методов диагностики

Для оценки морфологической активности язвенного колита мы использовали Морфологический индекс активности язвенного колита (индекс Nancy). Всем детям была проведена трансабдоминальная ультразвуковая диагностики, а также эндоскопическая ультрасонография, при которых оценивалась толщина кишечной стенки и выраженность кровотока.

В соответствии с представленной Таблицей 70, 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 в каждом отделе толстой кишки ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

При исследовании была проведена оценка зависимости кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от морфологического индекса Nancy (Таблица 71).

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 ($p < 0,001$).

Таблица 70 – Зависимость толщины кишечной стенки по данным трансабдоминальной УЗИ от степени морфологической активности Nancy (n = 120)

Показатели	Индекс Nancy				p
	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Толщина слепой кишки (мм)	0	1,8	1,6–2,0	15	< 0,001* p ₀₋₁ = 0,021 p ₀₋₂ < 0,001 p ₀₋₃ < 0,001
	1	2,0	1,8–2,7	38	
	2	2,6	2,0–3,1	29	
	3	2,7	2,0–3,7	37	
	4	3,0	3,0–3,0	1	
Толщина восходящей кишки (мм)	0	1,8	1,6–1,9	15	< 0,001* p ₀₋₁ = 0,016 p ₀₋₂ < 0,001 p ₀₋₃ < 0,001 p ₀₋₄ = 0,034 p ₁₋₃ = 0,018
	1	2,0	1,8–2,6	38	
	2	2,3	2,0–3,1	29	
	3	2,6	2,0–3,7	37	
	4	6,3	6,3–6,3	1	
Толщина поперечной кишки (мм)	0	1,7	1,5–1,9	15	< 0,001* p ₀₋₁ = 0,007 p ₀₋₂ < 0,001 p ₀₋₃ < 0,001 p ₀₋₄ = 0,029 p ₁₋₃ = 0,007
	1	2,2	1,9–2,6	38	
	2	2,6	2,0–3,1	29	
	3	3,3	2,0–4,0	37	
	4	6,5	6,5–6,5	1	
Толщина нисходящей кишки (мм)	0	1,7	1,5–1,9	15	< 0,001* p ₀₋₁ = 0,035 p ₀₋₂ < 0,001 p ₀₋₃ < 0,001 p ₀₋₄ = 0,032 p ₁₋₃ < 0,001
	1	2,2	1,9–2,6	38	
	2	2,8	2,5–3,2	29	
	3	3,8	2,9–5,1	37	
	4	6,5	6,5–6,5	1	
Толщина сигмовидной кишки (мм)	0	2,0	1,8–2,5	15	< 0,001* p ₀₋₂ = 0,003 p ₀₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,020
	1	2,5	2,0–2,8	38	
	2	3,1	2,8 – 3,5	29	
	3	4,0	3,5 – 5,3	37	
	4	7,0	7,0 – 7,0	1	

Примечание – p₀₋₁ – ремиссия – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов, p₀₋₂ – ремиссия – минимальная активность ЯК, p₀₋₃ – ремиссия – умеренная активность ЯК, p₀₋₄ – ремиссия – высокая активность ЯК, p₁₋₃ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – умеренная активность ЯК, p₁₋₂ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – минимальная активность ЯК, p₂₋₃ – минимальная – умеренная активность ЯК. В таблице представлены различия, которые статистически значимы (p < 0,05)

В соответствии с представленной Таблицей 72, при сравнении толщины сигмовидной и прямой кишки, полученных методом ЭндоУЗИ в зависимости 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.

Таблица 71 – Зависимость наличия кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от морфологического индекса Nancy (n = 120)

Показатель	Индекс Nancy						p
	Категории	0	1	2	3	4	
Кровоток в кишечной стенке (УЗИ)	Нет	15 (100,0%)	38 (100,0%)	28 (96,6%)	23 (62,2%)	0 (0,0%)	< 0,001* p ₀₋₃ = 0,027 p ₀₋₄ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,006 p ₂₋₄ < 0,001
	Есть	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	14 (37,8%)	1 (100,0%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами: p₀₋₃ – ремиссия – умеренная активность ЯК, p₀₋₄ – ремиссия – высокая активность ЯК, p₁₋₃ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – умеренная активность ЯК, p₁₋₄ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – высокая активность ЯК, p₂₋₃ – минимальная – умеренная активность ЯК, p₂₋₄ – минимальная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

Таблица 72 – Зависимость толщины кишечной стенки по данным эндоскопической ультрасонографии от степени морфологической активности Nancy (n = 120)

Показатели	Индекс Nancy				p
	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ (мм)	0	2,1	1,7–2,5	15	< 0,001* p ₀₋₂ = 0,001 p ₀₋₃ < 0,001 p ₀₋₄ = 0,041 p ₁₋₂ = 0,010 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,018
	1	2,4	2,0–2,8	38	
	2	3,0	2,7–3,4	29	
	3	4,1	3,4–5,2	37	
	4	6,8	6,8–6,8	1	
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ (мм)	0	2,2	1,9–2,5	15	< 0,001* p ₀₋₂ < 0,001 p ₀₋₃ < 0,001 p ₀₋₄ = 0,023 p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,013
	1	2,7	2,2–3,0	38	
	2	3,1	2,9–3,7	29	
	3	4,3	3,5–5,5	37	
	4	7,0	7,0 – 7,0	1	

Примечание – p₀₋₂ – ремиссия – минимальная активность ЯК p₀₋₃ – ремиссия – умеренная активность ЯК, p₀₋₄ – ремиссия – высокая активность ЯК, p₁₋₃ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – умеренная активность ЯК, p₁₋₂ – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – минимальная активность ЯК, p₂₋₃ – минимальная – умеренная активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

Была определена зависимость наличия кровотока в кишечной стенке по данным эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) от морфологической степени активности Nancy.

В соответствии с представленной Таблицей 73, 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.

Таблица 73 – Зависимость наличия кровотока в кишечной стенке по данным эндоскопической ультрасонографии от морфологической активности Nancy ($n = 120$)

Показатель и	Индекс Nancy						p
	Категории	0	1	2	3	4	
Кровоток в сигмовидной кишке ЭндоУЗИ	Нет	14 (93,3%)	32 (84,2%)	20 (69,0%)	11 (29,7%)	0 (0,0%)	$< 0,001^*$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{0-4} = 0,044$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,012$
	Есть	1 (6,7%)	6 (15,8%)	9 (31,0%)	26 (70,3%)	1 (100,0%)	
Кровоток в прямой кишке ЭндоУЗИ	Нет	14 (93,3%)	32 (84,2%)	20 (69,0%)	11 (29,7%)	0 (0,0%)	$< 0,001^*$ $p_{0-3} < 0,001$ $p_{0-4} = 0,044$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,012$
	Есть	1 (6,7%)	6 (15,8%)	9 (31,0%)	26 (70,3%)	1 (100,0%)	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{0-3} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{0-4} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{1-3} – хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов – умеренная активность ЯК, p_{2-3} – минимальная – умеренная активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

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.

4.6. Взаимосвязь неинвазивного индекса заживления слизистой оболочки MINI_{як} и ультразвуковых методов диагностики

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки толстой кишки, измеренной методом трансабдоминальной УЗИ и индекса MINI_{як} (Таблица 74).

Таблица 74 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины кишечных стенок по данным трансабдоминального УЗИ и индекса MINI_{як} (n = 120)

MINI _{як}	Характеристика корреляционной связи		
	R _s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина слепой кишки	0,273	Слабая	0,003*
Толщина восходящей кишки	0,285	Слабая	0,002*
Толщина поперечной кишки	0,357	Умеренная	< 0,001*
Толщина нисходящей кишки	0,484	Умеренная	< 0,001*
Толщина сигмовидной кишки	0,709	Высокая	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

При оценке связи индекса MINI_{як} и толщины слепой кишки была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{MINI}_{\text{як}}} = 0,797 \times X_{\text{толщина слепой кишки}} + 1,165,$$

при увеличении толщины слепой кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса MINI_{як} на 0,797. Полученная модель объясняет 8,2% наблюдаемой дисперсии индекса MINI_{як} (Рисунок 42).

При оценке связи индекса MINI_{як} и толщины восходящей кишки была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{MINI}_{\text{як}}} = 0,796 \times X_{\text{толщина восходящей кишки}} + 1,188,$$

при увеличении толщины восходящей кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса MINI_{як} на 0,796. Полученная модель объясняет 9,9% наблюдаемой дисперсии индекса MINI_{як} (Рисунок 43).

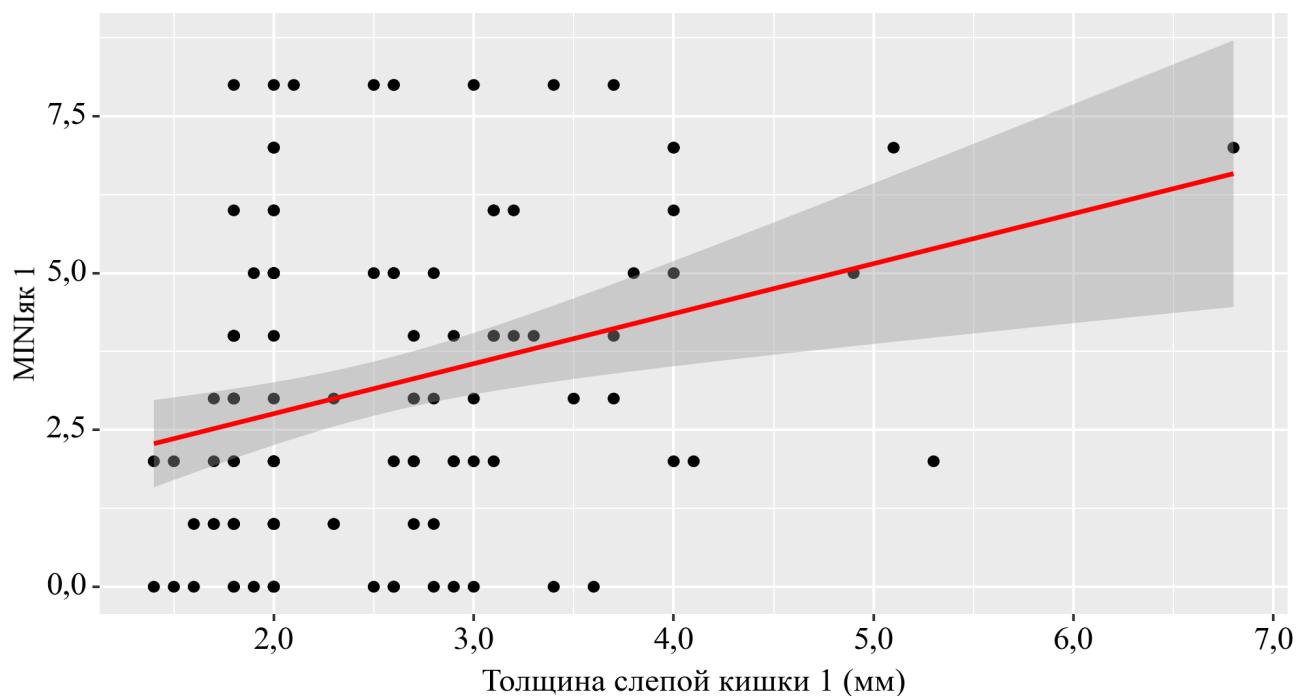


Рисунок 42 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса MINIЯк от толщины слепой кишки при трансабдоминальном УЗИ (n = 120)

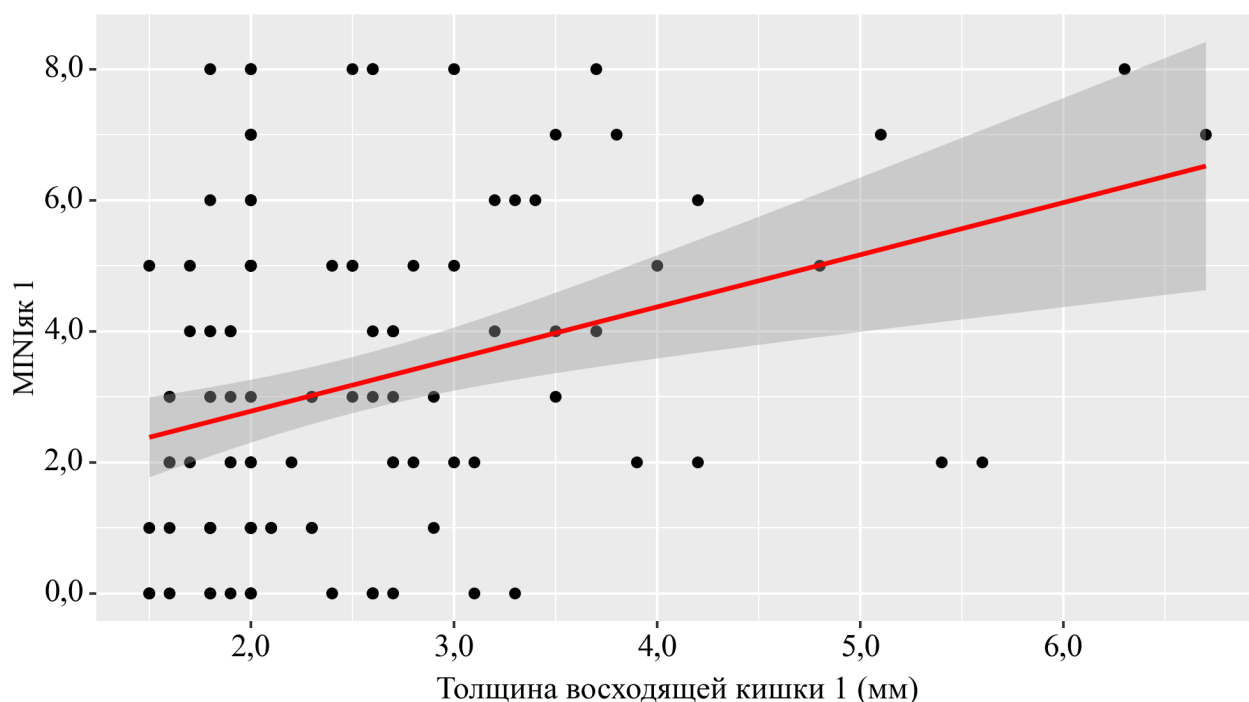


Рисунок 43 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса MINIЯк от толщины восходящей кишки при трансабдоминальном УЗИ (n = 120)

При оценке связи индекса MINIЯк и толщины поперечной кишки была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость

описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{MINI}_{\text{як}}} = 0,976 \times X_{\text{толщина поперечной кишки}} + 0,602,$$

при увеличении толщины поперечной кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса $\text{MINI}_{\text{як}}$ на 0,976. Полученная модель объясняет 20,5% наблюдаемой дисперсии индекса MINI (Рисунок 44).

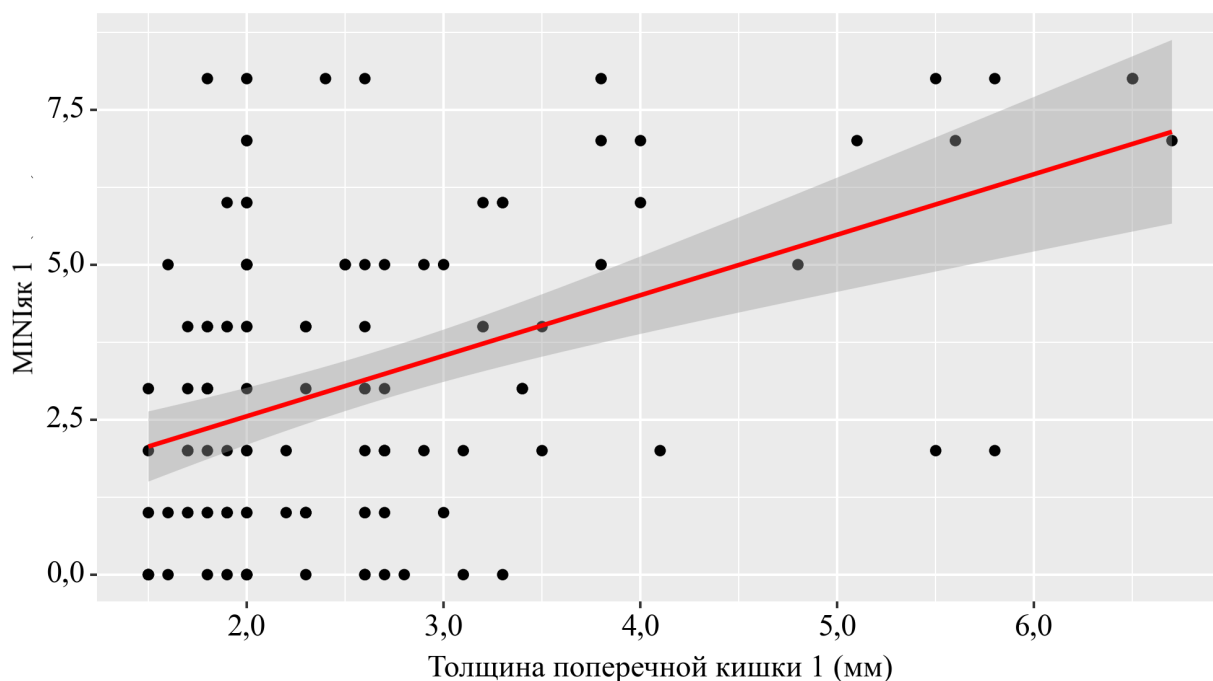


Рисунок 44 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса $\text{MINI}_{\text{як}}$ от толщины поперечной кишки при трансабдоминальном УЗИ ($n = 120$)

При оценке связи индекса $\text{MINI}_{\text{як}}$ и толщины нисходящей кишки была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{\text{MINI}_{\text{як}}} = 1,14 \times X_{\text{толщина нисходящей кишки}} - 0,1,$$

при увеличении толщины нисходящей кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса $\text{MINI}_{\text{як}}$ на 1,14. Полученная модель объясняет 33,8% наблюдаемой дисперсии индекса $\text{MINI}_{\text{як}}$ (Рисунок 45).

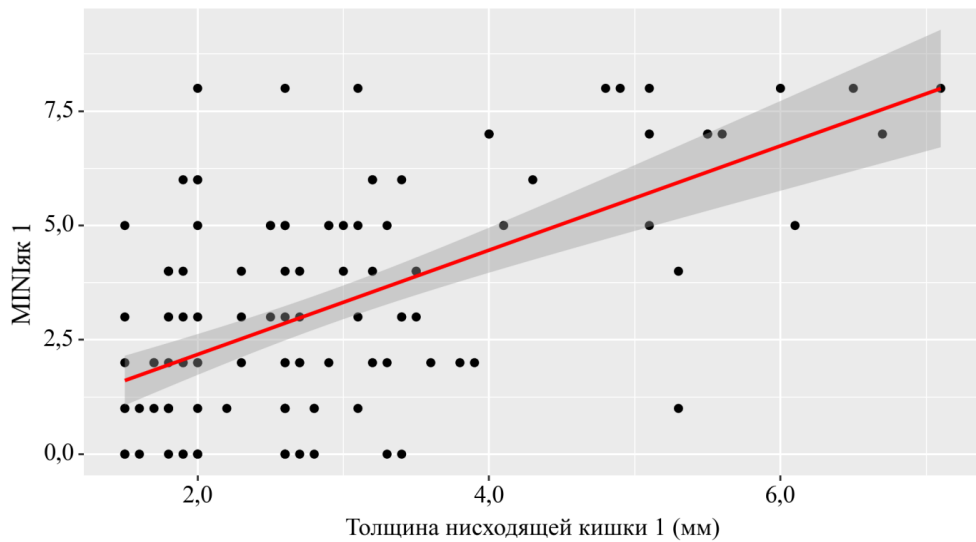


Рисунок 45 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса $MINI_{Як}$ от толщины нисходящей кишки при трансабдоминальном УЗИ ($n = 120$)

При оценке связи индекса $MINI_{Як}$ и толщины сигмовидной кишки была установлена высокой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{MINI_{Як}} = 1,448 \times X_{\text{Толщина сигмовидной кишки}} - 1,472,$$

при увеличении толщины сигмовидной кишки на 1 мм следует ожидать увеличение индекса $MINI_{Як}$ на 1,448. Полученная модель объясняет 51,7% наблюдаемой дисперсии индекса $MINI_{Як}$ (Рисунок 46).

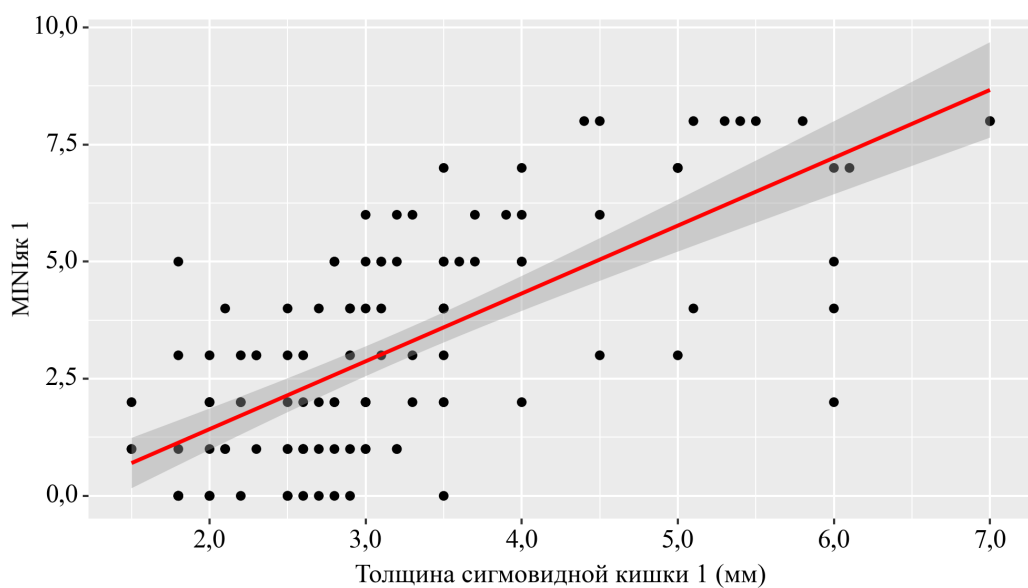


Рисунок 46 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса $MINI_{Як}$ от толщины сигмовидной кишки при трансабдоминальном УЗИ ($n = 120$)

В соответствии с представленной таблицей 75, при сравнении толщины различных разделов толстого кишечника, полученных методом трансабдоминального УЗИ в зависимости от степени активности MINI_{як}, были выявлены статистически значимые различия для каждого из отделов кишечника ($p = 0,015$, $p = 0,010$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 75 – Зависимость толщины кишечной стенки при трансабдоминальном УЗИ от степени активности MINI_{як} ($n = 120$)

Показатели	MINI _{як}			p
	Легкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Толщина слепой кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,7]	2,4 [1,9; 3,0]	2,6 [2,0; 3,5]	0,015* $p_{л-в} = 0,013$
Толщина восходящей кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,6]	2,3 [1,9; 2,7]	2,6 [2,0; 3,6]	0,010* $p_{л-в} = 0,007$
Толщина поперечной кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,7]	2,3 [1,9; 2,7]	3,3 [2,0; 5,3]	< 0,001* $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} = 0,008$
Толщина нисходящей кишки (мм), Me [IQR]	2,0 [1,8; 2,7]	2,6 [2,0; 3,2]	4,3 [3,2; 5,5]	< 0,001* $p_{л-у} = 0,038$ $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} = 0,002$
Толщина сигмовидной кишки (мм), Me [IQR]	2,5 [2,0; 2,9]	3,1 [2,7; 3,5]	5,0 [4,0; 5,5]	< 0,001* $p_{л-у} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} < 0,001$

Примечание – Me – медиана значений; IQR – интерквартильный размах p – достоверность различий между соответствующими группами: $p_{л-у}$ – легкая активность – умеренная активность, $p_{л-в}$ – легкая активность – высокая активность, $p_{у-в}$ – умеренная активность-высокая активность. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Было выявлено, что в дистальных отделах толстой кишки при увеличении толщины кишечной стенки индекс MINI_{як} имел более значимые различия.

При исследовании была проведена оценка зависимости кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от степени активности MINI_{як} (Таблица 76).

В результате оценки индекса MINI_{як} в зависимости от наличия кровотока в кишечной стенке по данным трансабдоминального УЗИ, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 76 – Зависимости кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от степени активности $MINI_{як}$ ($n = 120$)

Показатели	Категории	Степень активности $MINI_{як}$			p
		Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Кровоток в кишечной стенке (УЗИ)	Нет	56 (53,8%)	38 (36,5%)	10 (9,6%)	< 0,001*
	Есть	1 (6,2%)	2 (12,5%)	13 (81,2%)	
<i>Примечание</i> – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)					

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса $MINI_{як}$ (Таблица 77) с помощью ROC-анализа была получена кривая (Рисунок 47).

Таблица 77 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса $MINI_{як}$

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,902±0,040
95%-й ДИ	0,850–1,000
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение $MINI_{як}$ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	7
Наличие кровотока прогнозировалось при значении $MINI_{як}$:	≥ 7
Чувствительность модели	81,2%
Специфичность модели	97,1%,

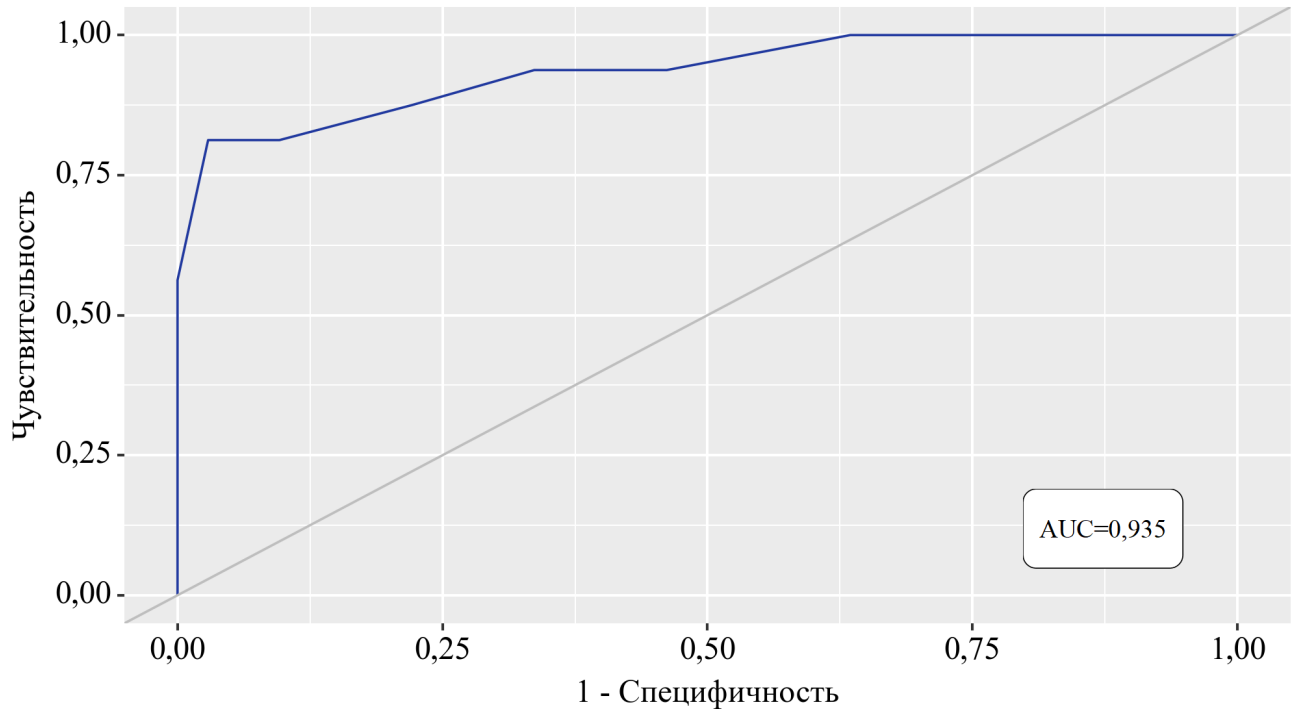


Рисунок 47 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ от индекса $MIN_{IЯK}$

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи толщины кишечной стенки толстой кишки, измеренной методом эндоскопической ультрасонографии и индекса $MIN_{IЯK}$ (Таблица 78).

Таблица 78 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки по данным эндоскопической ультрасонографии и индекса $MIN_{IЯK}$ (n=120).

$MIN_{IЯK}$	Характеристика корреляционной связи		
	R_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки	0,696	Заметная	< 0,001*
Толщина прямой кишки	0,709	Высокая	< 0,001*

Примечание – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

При оценке связи индекса $MIN_{IЯK}$ и толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ была установлена заметной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{MIN_{IЯK}} = 1,482 \times X_{\text{толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ}} - 1,46,$$

при увеличении толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ на 1 мм следует ожидать увеличение индекса $MINI_{\text{як}}$ на 1,482. Полученная модель объясняет 53,9% наблюдаемой дисперсии индекса $MINI_{\text{як}}$ (Рисунок 48).

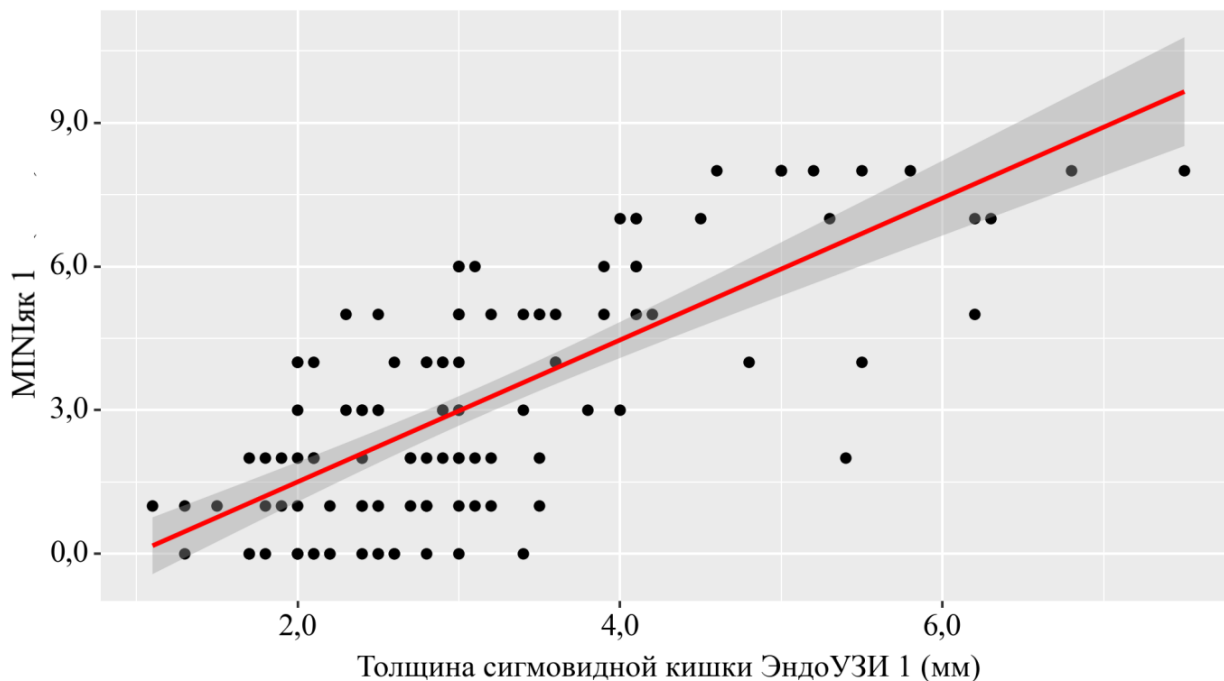


Рисунок 48 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса $MINI_{\text{як}}$ от толщины сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ ($n = 120$)

При оценке связи индекса $MINI_{\text{як}}$ и толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ была установлена высокой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением прогнозирования линейной зависимости между переменными:

$$Y_{MINI_{\text{як}}} = 1,495 \times X_{\text{толщина прямой кишки ЭндоУЗИ}} - 1,865,$$

при увеличении толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ на 1 мм следует ожидать увеличение индекса $MINI_{\text{як}}$ на 1,495. Полученная модель объясняет 53,4% наблюдаемой дисперсии индекса $MINI_{\text{як}}$ (Рисунок 49).

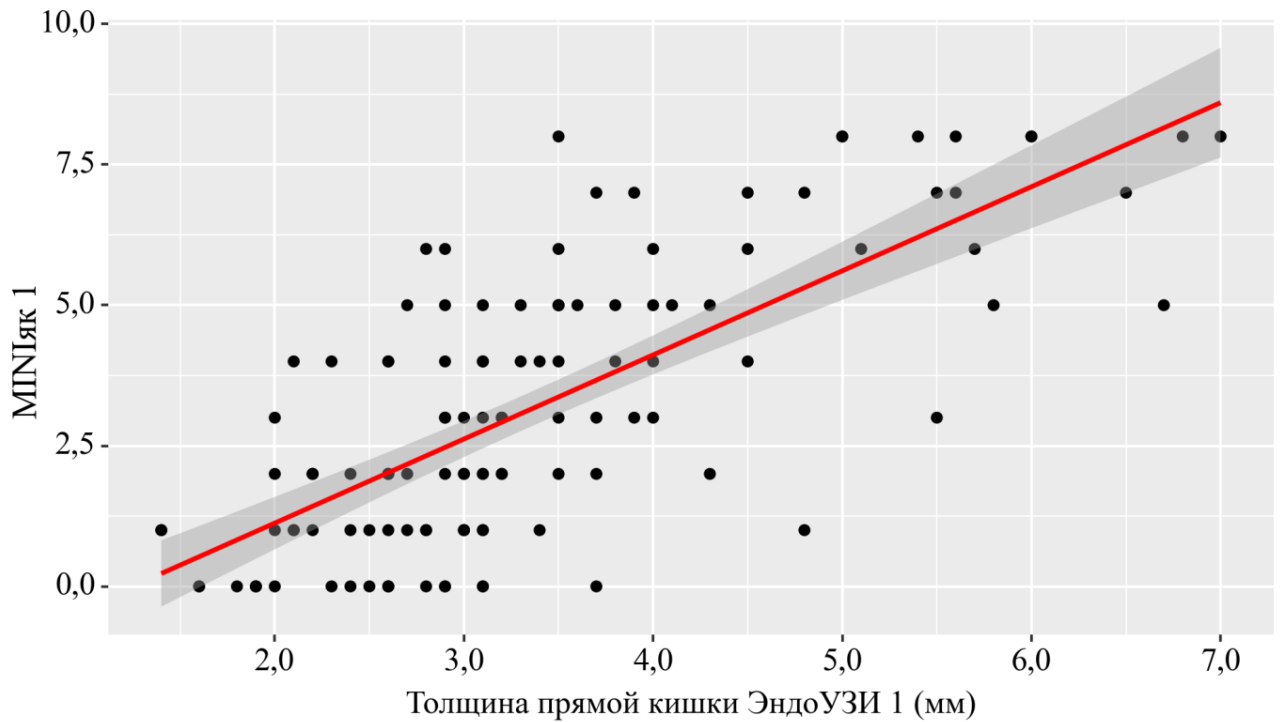


Рисунок 49 – График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса $MINI_{як}$ от толщины прямой кишки по ЭндоУЗИ ($n = 120$)

Была определена зависимость толщины кишечной стенки толстой кишки, измеренной методом эндоскопической ультрасонографии от индекса $MINI_{як}$ (Таблица 79).

Таблица 79 – Зависимость толщины кишечной стенки толстой кишки, измеренной методом эндоскопической ультрасонографии от индекса $MINI_{як}$ ($n = 120$)

Показатели	$MINI_{як}$			p
	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность	
Толщина сигмовидной кишки ЭндоУЗИ (мм), Me [IQR]	2,4 [2,0; 2,8]	3,0 [2,5; 3,6]	4,6 [4,0; 5,4]	< 0,001* $p_{л-у} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} < 0,001$
Толщина прямой кишки ЭндоУЗИ (мм), Me [IQR]	2,6 [2,2; 3,0]	3,3 [3,0; 3,8]	5,0 [4,0; 5,7]	< 0,001* $p_{л-у} < 0,001$ $p_{л-в} < 0,001$ $p_{у-в} = 0,002$

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены различия, которые статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной Таблицей 79, при сравнении толщины сигмовидной и прямой кишки, полученных методом ЭндоУЗИ в зависимости от степени активности $MINI_{як}$, было выявлено увеличение толщины кишечной стенки

при увеличении активности индекса $MINI_{як}$ для каждого из отделов кишечника ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке от индекса $MINI_{як}$ (Таблица 80) с помощью ROC-анализа была получена кривая (Рисунок 50).

Таблица 80 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса $MINI_{як}$

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,760±0,048
95%-й ДИ	0,666–0,854
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение $MINI_{як}$ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	5
Появления активного кровотока в сигмовидной кишке по ЭндоУЗИ прогнозировалась при значении индекса $MINI_{як}$:	≥ 5
Чувствительность модели	55,8%
Специфичность модели	83,1%

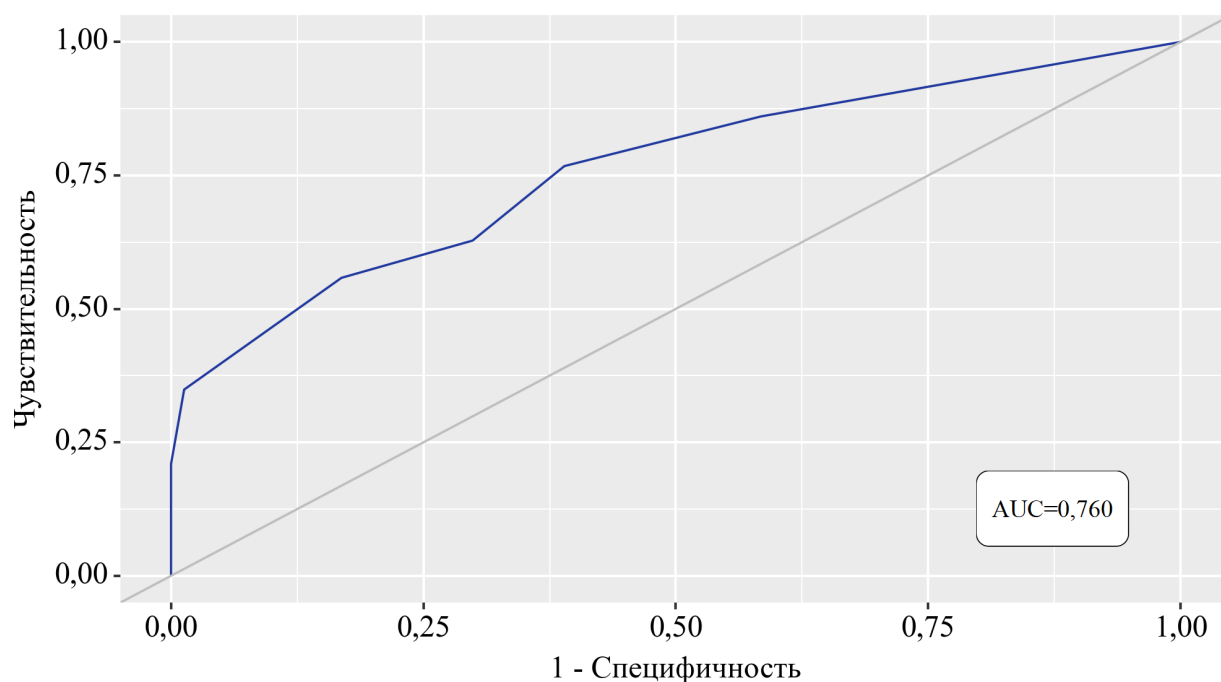


Рисунок 50 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в сигмовидной кишке по ЭндоУЗИ от индекса $MINI_{як}$

В результате оценки индекса $MINI_{\text{як}}$ в зависимости от наличия кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

При оценке зависимости вероятности появления активного кровотока в прямой кишке от индекса $MINI_{\text{як}}$ (Таблица 81) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 51.

Таблица 81 – Модель зависимости вероятности появления активного кровотока в кишечной стенке от индекса $MINI_{\text{як}}$

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,752±0,049
95%-й ДИ	0,657–0,847
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение $MINI_{\text{як}}$ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	3
Вероятность появления активного кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ прогнозировалось при значении индекса $MINI_{\text{як}}$:	≥ 3
Чувствительность модели	76,7%
Специфичность модели	61,0%,

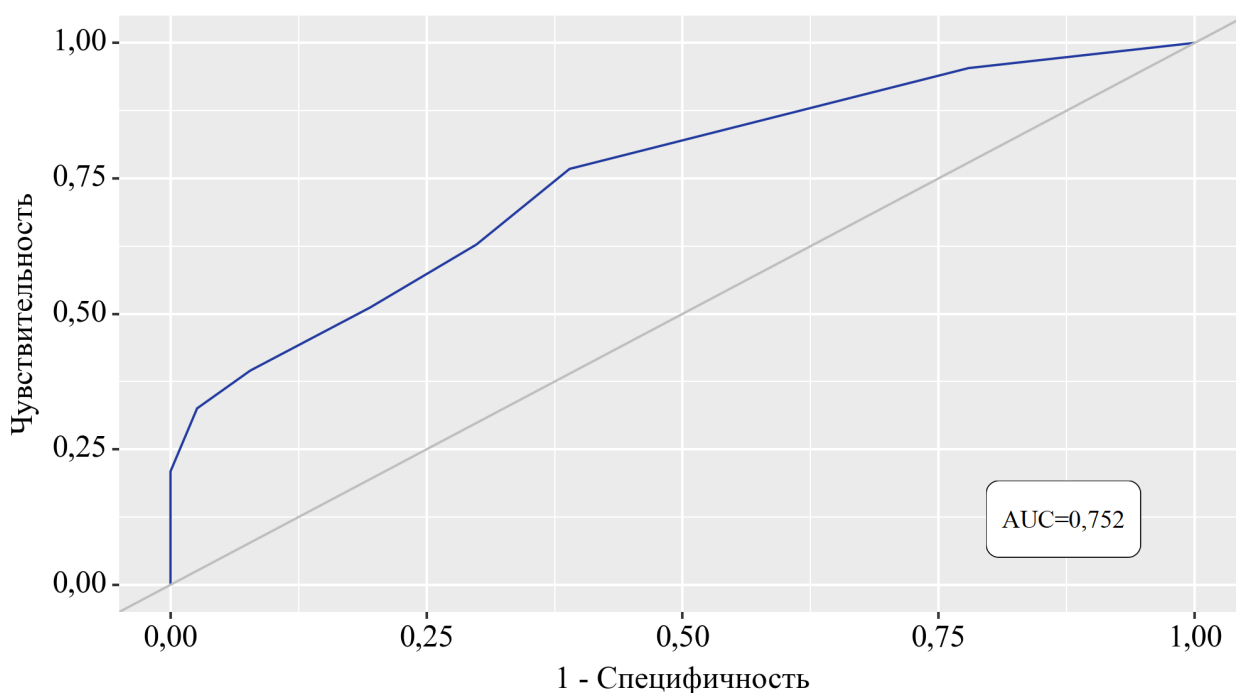


Рисунок 51 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности появления активного кровотока в прямой кишке по ЭндоУЗИ от индекса $MINI_{\text{як}}$

Таким образом, по данным проведенного исследования были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между толщиной кишечной стенки и индексом $MINI_{як}$, как при трансабдоминальном УЗИ, так и при эндоскопической ультрасонографии. При трансабдоминальной ультразвуковой диагностике статистически значимые изменения наблюдались больше в дистальных отделах толстой кишки, что соответствовало данным, полученным с помощью эндоскопической ультрасонографии. Оба метода показали высокую информативность, однако наличие кровотока при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике имела более статистически значимую связь.

4.7. Информативность трансабдоминального ультразвукового исследования и эндосонографии дистальных отделов толстой кишки при язвенном колите у детей

С учетом полученных результатов в подразделах 4.1–4.6 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 (Таблица 82).

При оценке связи толщины сигмовидной кишки методом трансабдоминального УЗИ и ЭндоУЗИ была установлена весьма высокой теснота прямой связи по шкале Чеддока (Рисунок 52).

Таблица 82 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи толщины стенки сигмовидной кишки при трансабдоминальном УЗИ и эндоскопической ультрасонографии (n = 120)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	R_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки при трансабдоминальном УЗИ – Толщина сигмовидной кишки по ЭндоУЗИ	0,925	Весьма высокая	< 0,001*
<i>Примечание</i> – R_s – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)			

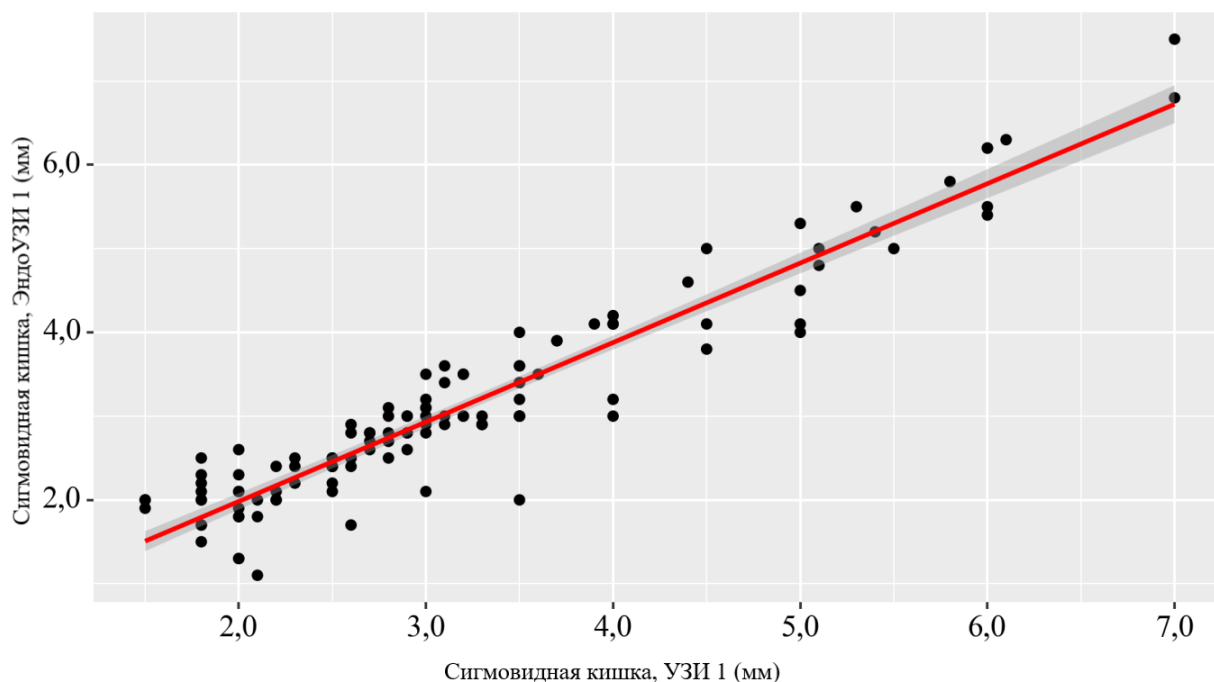


Рисунок 52 – График регрессионной функции, отражающий зависимость толщины сигмовидной кишки при эндоскопической ультрасонографии от толщины сигмовидной кишки при трансабдоминальном УЗИ

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

4.8. 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.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи толщины сигмовидной кишки по данным трансабдоминальной ультразвуковой диагностики и толщины сигмовидной кишки по данным эндоскопической ультрасонографии (Таблица 83).

Таблица 83 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи нормальной толщины сигмовидной кишки по данным трансабдоминального УЗИ и нормальной толщины сигмовидной кишки по данным эндоскопической ультрасонографии

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	Rs	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Толщина сигмовидной кишки (УЗИ) – Толщина сигмовидной кишки (ЭндоУЗИ)	0,874	Высокая	< 0,001*

Примечание – Rs – коэффициент ранговой корреляции; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)

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 84).

Таблица 84 – Описательная статистика нормальной толщины кишечной стенки по данным УЗИ и эндоскопической ультрасонографии (n = 10)

Показатели	M ± 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) из проспективной базы

данных с выявленными нормальными значениями толщины кишечных стенок (Таблица 85).

Таблица 85 – 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, Ме	р
	Норма	Ремиссия		
Слепая кишка УЗИ, Ме [IQR]	1,80 [1,70; 1,88]	1,90 [1,60; 2,00]	+0,1	0,377
Восходящая кишка УЗИ, Ме [IQR]	1,80 [1,70; 1,80]	1,80 [1,70; 2,00]	0	0,216
Поперечная кишка УЗИ, Ме [IQR]	1,80 [1,62; 1,80]	1,80 [1,70; 2,20]	0	0,187
Нисходящая кишка УЗИ, Ме [IQR]	1,80 [1,70; 1,88]	1,90 [1,60; 2,20]	+0,1	0,288
Сигмовидная кишка УЗИ, Ме [IQR]	1,90 [1,80; 1,98]	2,20 [2,00; 2,40]	+0,3	0,006*
Сигмовидная кишка ЭндоУЗИ, Ме [IQR]	1,70 [1,70; 1,80]	2,10 [2,00; 2,40]	+0,4	0,002*
Прямая кишка ЭндоУЗИ, Ме [IQR]	1,85 [1,80; 1,90]	2,10 [1,90; 2,40]	+0,25	0,003*

Примечание – Ме – медиана значений; IQR – интерквартильный размах, р – достоверность различий между соответствующими группами

Таким образом, в ходе нашего 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.

4.9. 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:

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

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

где P – вероятность положительной динамики,

$X_{\text{ТСЛК}}$ – толщина слепой кишки (мм),

$X_{\text{ТСИК}}$ – 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.

Таблица 86 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления положительной динамики

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR; 95%-й ДИ	p	AOR; 95%-й ДИ	p
Толщина слепой кишки	0,153; 0,067–0,351	< 0,001*	0,285; 0,107–0,759	0,012*
Толщина сигмовидной кишки	0,176; 0,083–0,372	< 0,001*	0,284; 0,136–0,595	0,001*

Примечание – COR- грубые коэффициенты вероятности, ДИ – доверительный интервал, AOR – скорректированные коэффициенты вероятности, p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности положительного исхода терапии от значения логистической функции Р (Таблица 87) с помощью ROC-анализа получили кривую, представленную на Рисунке 53.

Таблица 87 – Модель зависимости вероятности положительного исхода терапии от значения логистической функции Р

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,888±0,033
95%-й ДИ	0,823–0,952
Статистически значима	p < 0,001
Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	0,631
Вероятность положительного исхода терапии прогнозировалась при значении логистической функции Р:	≥ 0,631
Чувствительность модели	81,5%
Специфичность модели	82,0%

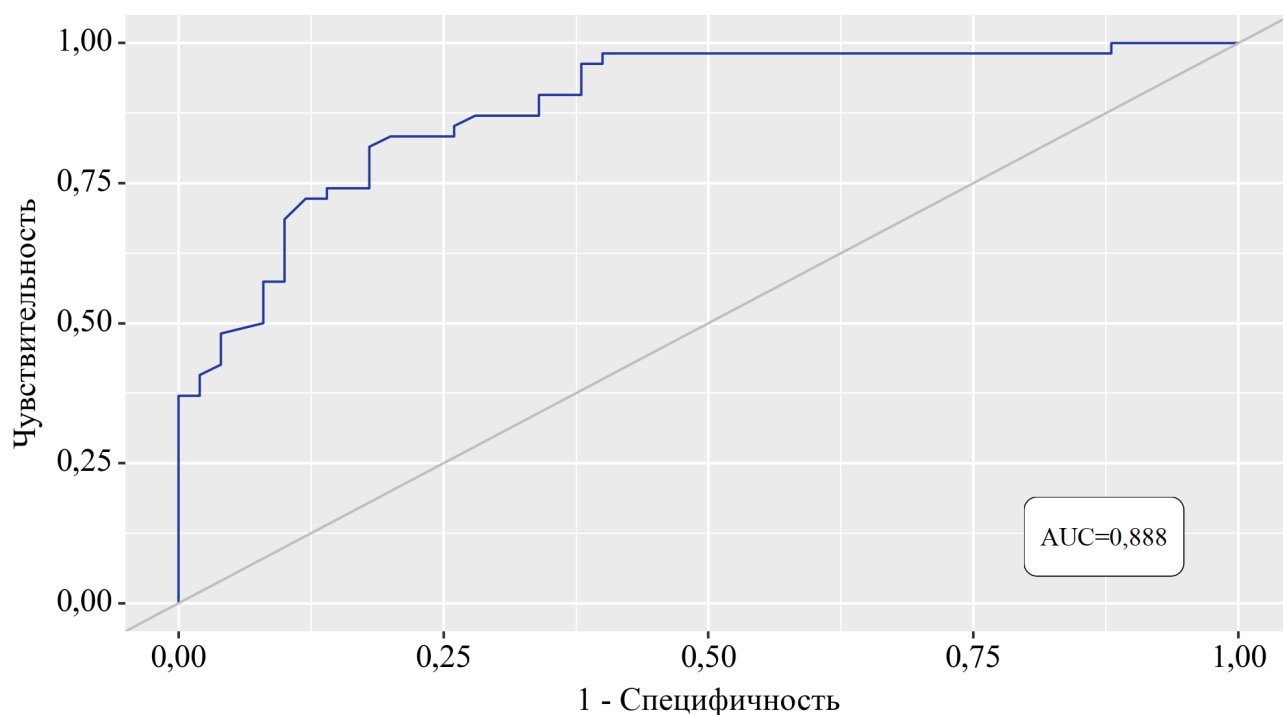


Рисунок 53 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности положительного исхода терапии от значения логистической функции Р

С целью оценки диагностической значимости результатов прогностической модели, нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи пороговых

значений модели и индекса UCEIS в проспективной базе данных. Была установлена статистически значимая ($p < 0,001$) высокой тесноты обратная связь ($R_s = - 0,783$) по шкале Чеддока, а рассчитанная методом парной линейной регрессии зависимость между показателями объясняла 60,5% дисперсии индекса UCEIS.

При оценке зависимости вероятности выявления ремиссии при эндоскопическом исследовании от прогноза (Таблица 88) с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель ($p < 0,001$).

Таблица 88 – Модель зависимости вероятности выявления ремиссии при эндоскопическом исследовании от прогноза

<i>Параметры модели</i>	<i>Значения</i>
Площадь под ROC-кривой	0,920±0,039
95%-й ДИ	0,843–0,997
Статистически значима	$p < 0,001$
Пороговое значение модели в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена	0,602
Ремиссия прогнозировалась при пороговых значениях прогностической модели:	$\geq 0,631$
Чувствительность модели	91,7%
Специфичность модели	82,3%

Площадь под ROC-кривой составила 0,920±0,039 с 95% ДИ: 0,843–0,997 (Рисунок 54). Таким образом, высокая теснота связи между прогнозом и эндоскопической картиной и статистическая значимость результатов верификации позволяют судить о высокой диагностической значимости полученной прогностической модели.

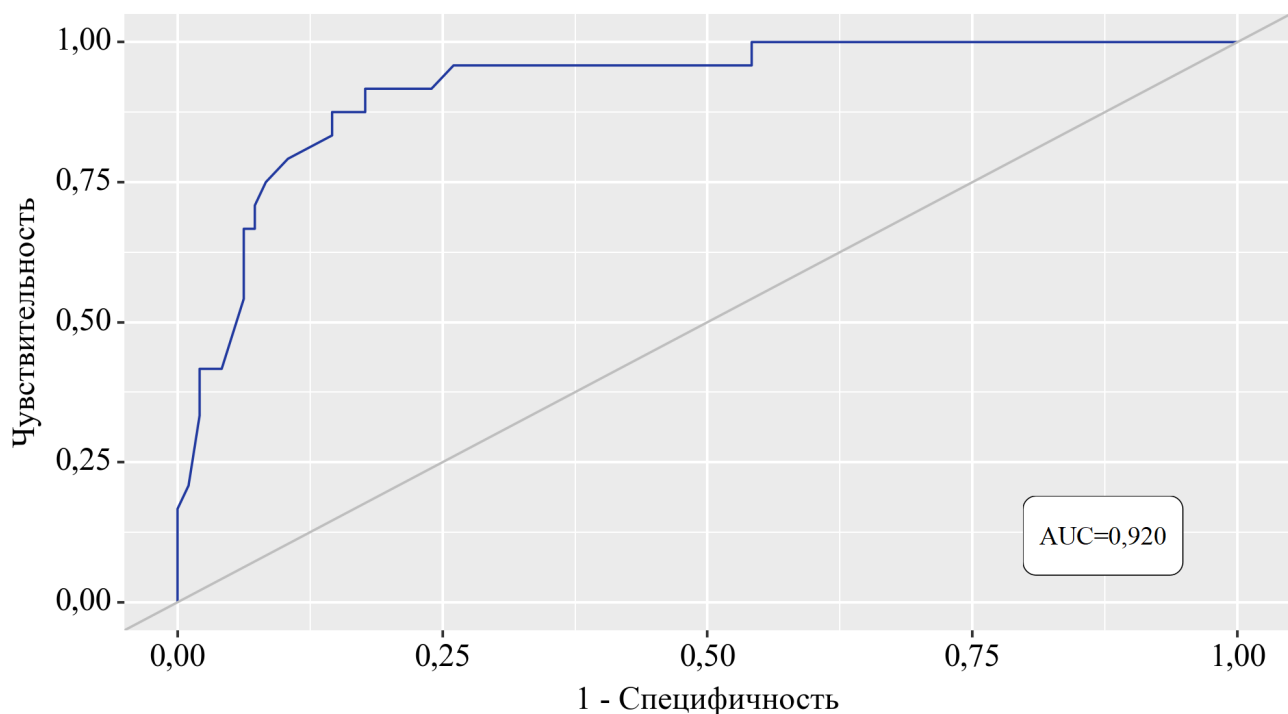


Рисунок 54 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности низких значений UCEIS от пороговых значений прогностической модели

4.10. Клинический случай №1

Пациент А., мальчик, 8 лет 4 месяцев, повторно поступил в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в декабре 2023 года с жалобами на периодическую боль в животе.

В возрасте 6 лет 10 месяцев у пациента появились жалобы на жидкий стул с примесью крови и слизи, в 6 лет 11 месяцев обследован по месту жительства: при лабораторном обследовании – фекальный кальпротектин 1760 мкг/г, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты $479 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $8,84 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 10 мм/час, проведена илеоколоноскопия: просвет толстой кишки не изменен, тонус нормальный, слизистая осмотренных отделах рыхлая, матовая, диффузно гиперемирована, сосудистый рисунок деформирован, диффузно участками не виден, на стенках осмотренных отделов толстой кишки множественные мелкоточечные эрозии, покрытые слизисто-фибринозным налетом, на слизистой сигмовидной и прямой кишки множественные полигональной формы язвенные дефекты размерами от 0,3-1,5 см, покрытые фибрином. Складки толстой кишки смазаны, анатомические ориентиры, функциональные сфинктеры не

дифференцируются. Заключение: Язвенный колит максимальной степени активности, левосторонний.

На основании проведенного обследования выставлен диагноз язвенный колит. Назначена терапия Месалазином. На фоне лечения – без эффекта в связи с чем начата терапия Метилпреднизолон 1 мг/кг/сутки и Азатиоприн 1 мг/кг/сутки.

В возрасте 7 лет 9 месяцев ребенок впервые обследован в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на кашицеобразный стул до 7 раз в сутки, с примесью слизи и крови, боль в животе. При лабораторном обследовании уровень фекального кальпротектина составлял 1790 мкг/г, гемоглобин 115 г/л, тромбоциты 518×10^9 /л, лейкоциты $11,59 \times 10^9$ /л, СОЭ 9 мм/час, СРБ 1,26 мг/л. При трансабдоминальной ультразвуковой диагностике толстой кишки: стенки толстой кишки на всем протяжении утолщены до 3,5-4,0 мм за счет слизистого, подслизистого слоев, кровотоков при ЦДК в стенке усилен.

При применении разработанного индекса MINIак сумма баллов соответствовала 7 баллам, что соответствовало высокой активности язвенного колита.

При применении разработанной в ходе исследования математической модели оценки динамики заболевания и эффективности терапии при язвенном колите у детей получено:

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

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

где P – вероятность положительной динамики,

$X_{\text{ТСЛК}}$ – Толщина слепой кишки (мм),

$X_{\text{ТСИК}}$ – Толщина сигмовидной кишки (мм)

$$z = 6,442 - 1,254 \times 3,5 - 1,254 \times 4,0 = -2,963, \text{ соответственно } P = 0,048.$$

Было рассчитано P, которое не превышало пороговое значение 0,631, на основании чего можно было прогнозировать активность язвенного колита у

пациента, а проводимую терапию считать неэффективной, что было подтверждено проведенным эндоскопическим исследованием.

Проведена илеоколоноскопия, по результату которой диагностирован субтотальный эрозивно-геморрагический колит.

Учитывая развитие гормонозависимого течения заболевания, ребенку инициирована ГИБ-терапия ФНО- α – Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг по схеме 0-2-6 недель, далее 1 раз в 8 недель, цитостатическая терапия Азатиоприном продолжена из расчета 1,5 мг/кг/сутки, терапия Месалазином в дозе 65 мг/кг/сутки. Стероиды постепенно отменены.

Спустя полгода от начала ГИБ-терапии госпитализирован повторно для оценки ее эффективности. По результату проведенного обследования

УЗИ органов брюшной полости – доступные для визуализации стенки тонкой и толстой кишки не утолщены, кровоток не усилен. Петли кишки не расширены. Свободная жидкость в брюшной полости и в малом тазу не визуализируется. Мезентериальные л/узлы не увеличены.

По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови анемии нет (Hb 127 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$), лейкоциты $5,32 \times 10^9/л$, нейтрофилы $2,05 \times 10^9/л$, тромбоциты $282 \times 10^9/л$, СОЭ - 2 мм/час, в биохимическом анализе крови - СРБ - 1,82 мг/л, фекальный кальпротектин > 30 мкг/г.

При применении разработанного индекса MINIак сумма баллов соответствовала 0 баллов, что соответствовало ремиссии язвенного колита.

При применении разработанной в ходе исследования математической модели оценки динамики заболевания и эффективности терапии при язвенном колите у детей получено:

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

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

где P – вероятность положительной динамики,

$X_{\text{ТСЛК}}$ – Толщина слепой кишки (мм),

$X_{\text{ТСИК}}$ – Толщина сигмовидной кишки (мм)

$$z = 6,442 - 1,254 \times 1,7 - 1,254 \times 2,0 = -0,166, \text{ соответственно } P = 0,85.$$

Было рассчитано значение P , которое превышало пороговое значение 0,631, на основании чего можно было прогнозировать отсутствие активности язвенного колита у пациента, а терапию считать эффективной, что было подтверждено проведенным эндоскопическим исследованием.

Колоноскопия от 16.12.2023 – Эндоскопическая картина соответствует варианту нормы (Рисунок 55).



Рисунок 55 – Изображение толстой кишки мальчика с ЯК в стадии эндоскопической ремиссии

На основании лабораторно-инструментального обследования у ребенка выявлена медикаментозная ремиссия язвенного колита.

С целью поддержания ремиссии язвенного колита продолжена ГИБ-терапия Инфликсимабом из расчета 5 мг/кг на введение с интервалом 1 раз в 8 недель, цитостическая терапия Азатиоприном в дозе 1,2 мг/кг/сутки, противовоспалительная терапия Месалазином в дозе 60 мг/кг/сутки.

4.11. Клинический случай №2

Пациент У., девочка, 17 лет 1 мес., повторно поступила в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в августе 2022 года с жалобами на боль в животе.

Из анамнеза известно, что дебют заболевания в 2019 году, когда впервые появились жалобы на боль в животе, примесь крови в стуле, повышение температуры тела. По месту жительства проведено обследование, установлен диагноз Язвенный колит, проктит, умеренной степени активности. Назначена терапия ГКС с 5-АСК, без эффекта, в связи с чем терапия была усилена Азатиоприном, отмечалась снижение лабораторной активности. На фоне терапии 5-АСК отмечался выраженный абдоминальный синдром, который купировался после отмены препарата. На фоне приема Азатиоприна отмечался миелосупрессивный эффект. В связи с чем терапия была отменена и назначен Инфликсимаб. В связи с сохранением клиничко-лабораторно-эндоскопическая активность язвенного колита было принято решение заменить препарат на Адалimumаб, без эффекта.

В возрасте 16 лет 9 мес. Ребенок впервые поступил в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами лихорадку до 38,0-38,5*С, стул до 20 раз в сутки, ложные позывы, боль в животе, ночные дефекации.

При лабораторном обследовании уровень фекального кальпротектина составлял >1800 мкг/г, гемоглобин 110 г/л, тромбоциты 580×10^9 /л, лейкоциты $10,32 \times 10^9$ /л, СОЭ 20 мм/час, СРБ 10 мг/л.

При трансабдоминальной ультразвуковой диагностике толстой кишки: стенки толстой кишки на всем протяжении утолщены до 4-5,3 мм за счет слизистого, подслизистого слоев, кровотока при ЦДК в стенке усилен (Рисунки 56 и 57).

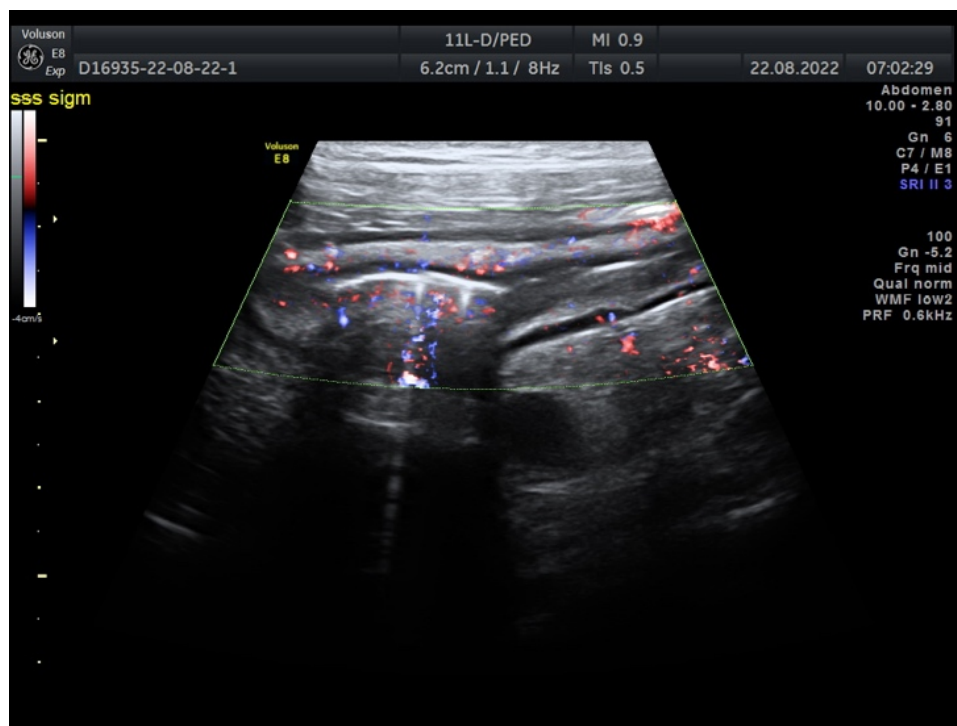


Рисунок 56 – Трансабдоминальное УЗИ толстой кишки с доплеровским цветовым картированием. Патологическая васкуляризация кишечной стенки сигмовидной кишки пациентки с язвенным колитом.

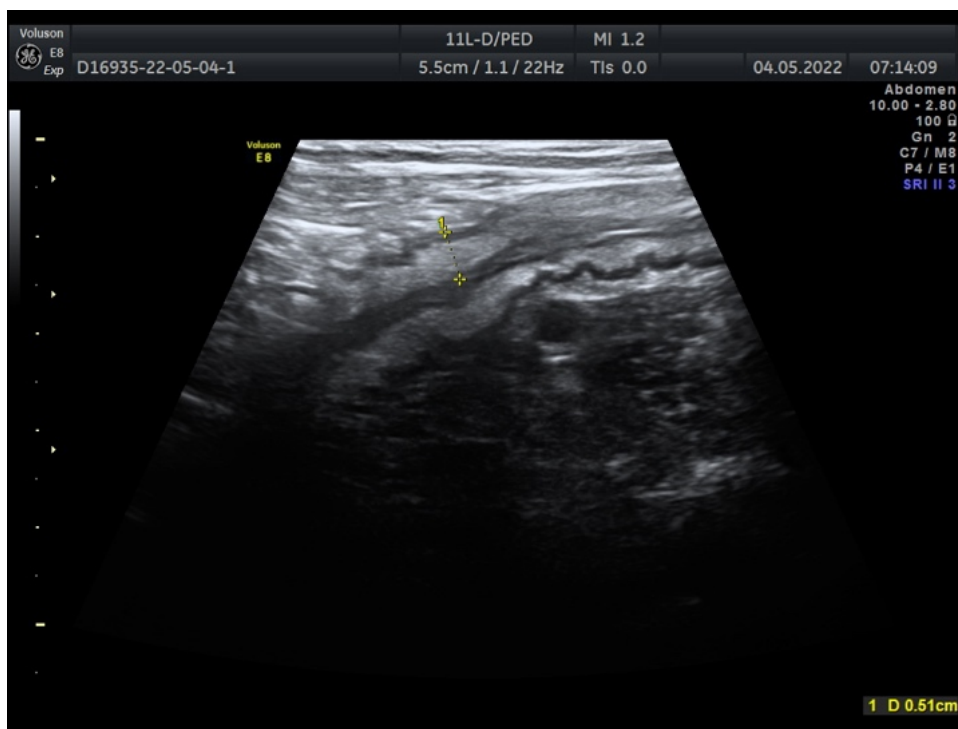


Рисунок 57 – Трансабдоминальное УЗИ толстой кишки. Утолщение кишечной стенки сигмовидной кишки пациентки с язвенным колитом

При эндоскопической ультрасонографии отмечалось утолщение кишечной стенки до 4,9 мм, кровотока при ЦДК в стенке усилен (Рисунок 58, 59).



Рисунок 58 – Эндоскопическая ультрасонография толстой кишки. Утолщение кишечной стенки сигмовидной кишки пациентки с язвенным колитом

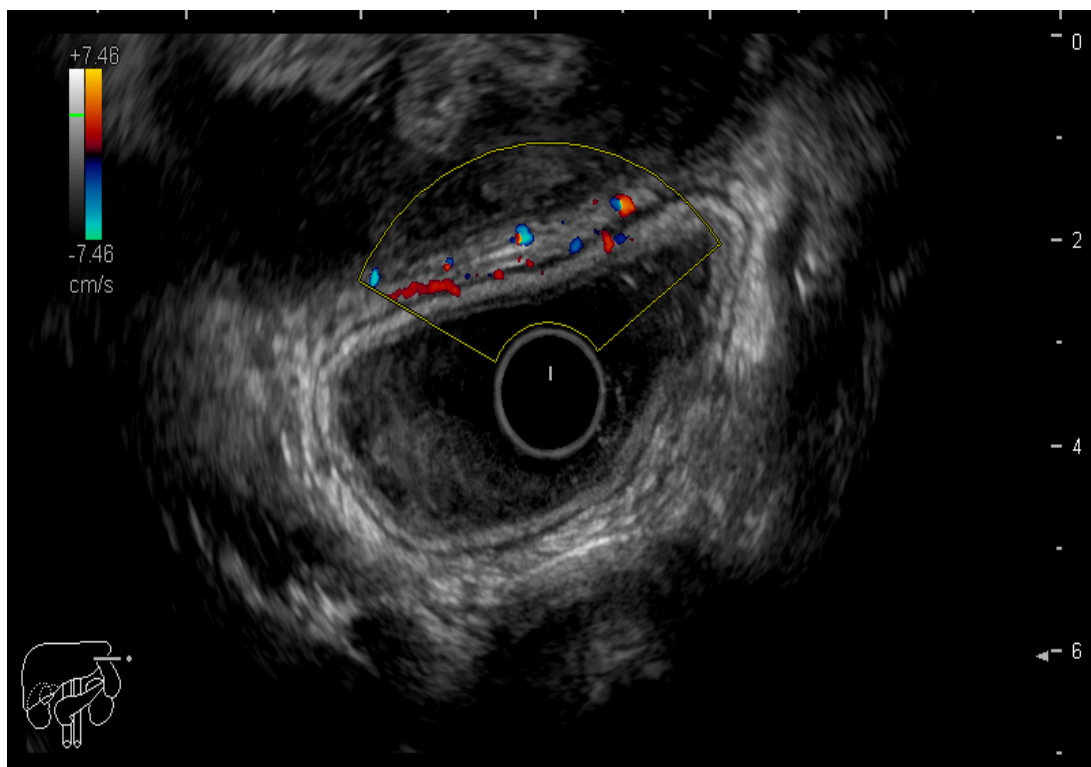


Рисунок 59 – Эндоскопическая ультрасонография толстой кишки с доплеровским цветовым картированием. Патологическая васкуляризация кишечной стенки сигмовидной кишки пациентки с язвенным колитом

При применении разработанного индекса MINIак сумма баллов соответствовала 8 баллам, что соответствовало высокой активности язвенного колита.

Для оценки динамики заболевания и эффективности проводимой терапии была применена разработанная в ходе исследования математическая модель, получены результаты:

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

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

где P – вероятность положительной динамики,

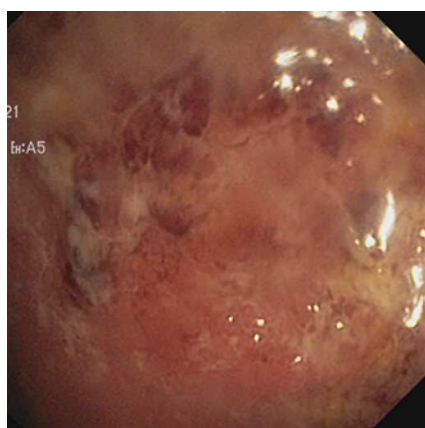
X_{ТСЛК} – Толщина слепой кишки (мм),

X_{ТСИК} – Толщина сигмовидной кишки (мм)

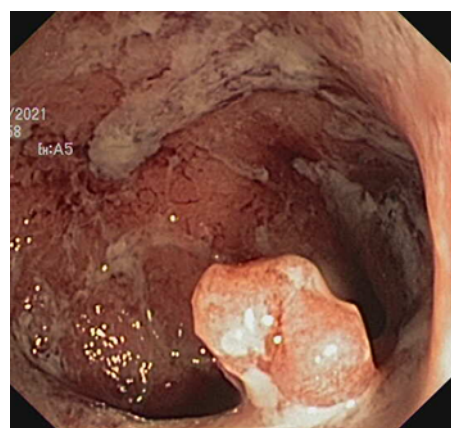
$$z = 6,442 - 1,254 \times 2,3 - 1,254 \times 5,3 = -3,088, \text{ соответственно } P = 0,043.$$

Было рассчитано значение P, которое не превышало пороговое значение 0,631, на основании чего можно было прогнозировать активность язвенного колита у пациентки, а проводимую терапию считать неэффективной, что было подтверждено проведенным эндоскопическим исследованием.

Проведена илеоколоноскопия, по результат которой визуализирован тотальный эрозивно-язвенный колит (Рисунок 60)



А



Б

Рисунок 60 – Изображение пораженных участков толстой кишки у пациентки с язвенным колитом

Учитывая результаты проведенного обследования, ребенку назначена терапия иммуносупрессивным биологическим лекарственным средством (гуманизированные моноклональные антитела IgG1) с селективным воздействием

на толстый кишечник Ведолизумаб «Энтивио®» 300мг по схеме 0/2/6 и затем 1 раз в 8 недель.

Через полгода госпитализирована повторно от инициации ГИБ-терапии для оценки ее эффективности. По результату проведенного обследования:

При лабораторном обследовании уровень фекального кальпротектина <30 мкг/г, гемоглобин 128 г/л, тромбоциты 301×10^9 /л, лейкоциты $8,76 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/час, СРБ 2,61 мг/л. При трансабдоминальной ультразвуковой диагностике толстой кишки: доступные для визуализации стенки тонкой и толстой кишки не утолщены, кровоток не усилен. Мезентериальные л/узлы не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу не визуализируется (Рисунок 61).

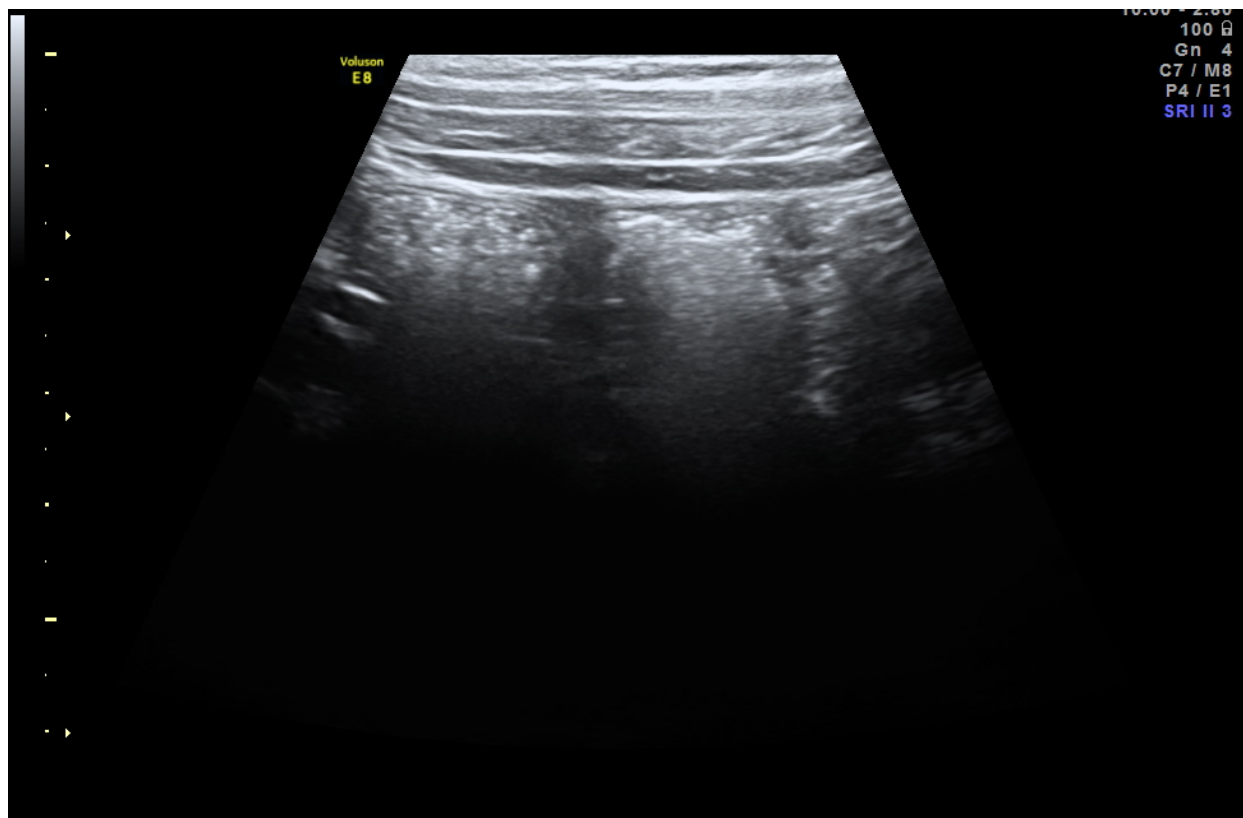


Рисунок 61 – Трансабдоминальное УЗИ толстой кишки. Нормальная толщина кишечной стенки сигмовидной кишки пациентки с язвенным колитом

При эндоскопической ультрасонографии толщина кишечной стенки 1,7 мм, кровоток при ЦДК не усилен (Рисунок 62).

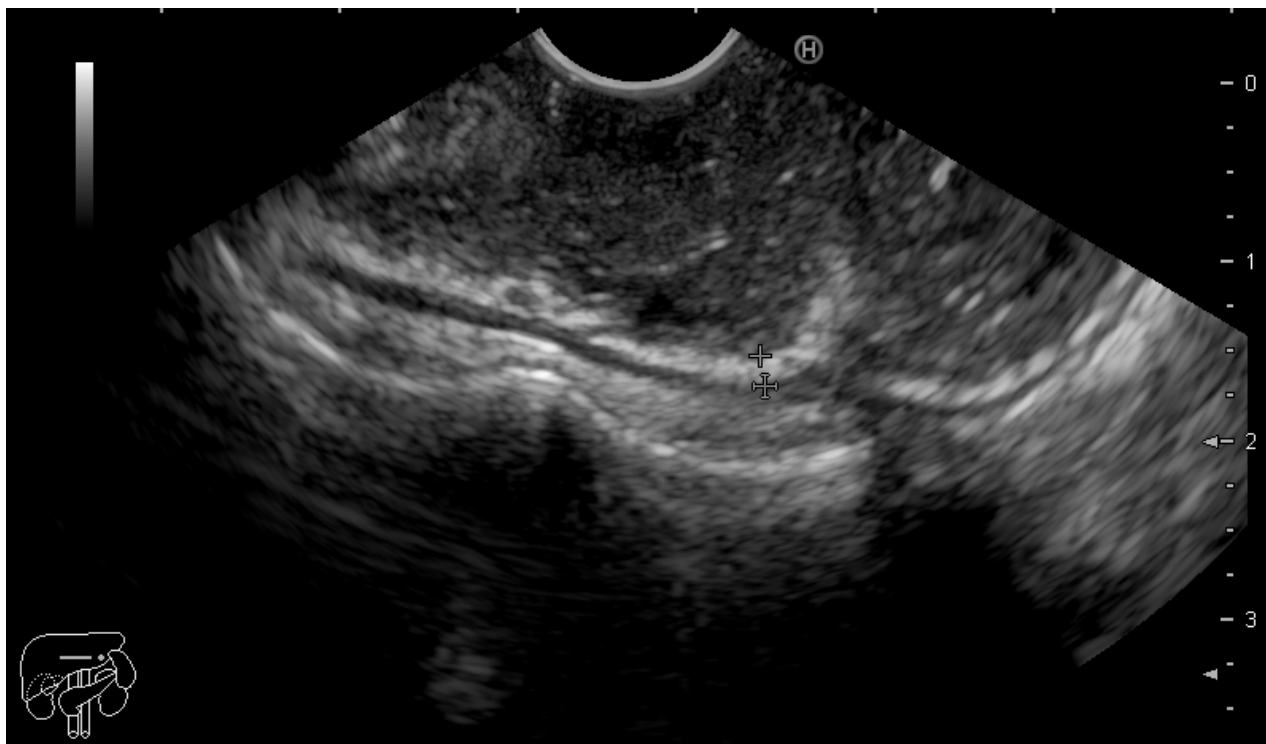


Рисунок 62 – Эндоскопическая ультрасонография толстой кишки. Нормальная толщина кишечной стенки сигмовидной кишки пациентки с язвенным колитом.

При применении разработанного индекса MINЯк сумма баллов соответствовала 0 баллов, что соответствовало ремиссии язвенного колита.

Для оценки динамики заболевания и эффективности проводимой терапии была применена разработанная в ходе исследования математическая модель, получены результаты:

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

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

где P – вероятность положительной динамики,

$X_{\text{ТСЛК}}$ – Толщина слепой кишки (мм),

$X_{\text{ТСИК}}$ – Толщина сигмовидной кишки (мм)

$$z = 6,442 - 1,254 \times 1,7 - 1,254 \times 1,9 = -0,145; \text{ соответственно } P = 0,873.$$

Было рассчитано значение P , которое превышало пороговое значение 0,631, на основании чего можно было прогнозировать отсутствие активности язвенного колита у пациента, а терапию считать эффективной, что было подтверждено проведенным эндоскопическим исследованием.

Колоноскопия – Эндоскопическая картина соответствует варианту нормы (Рисунок 63).

На основании проведенного лабораторно-инструментального обследования у ребенка отмечается медикаментозная ремиссия язвенного колита. С целью поддержания ремиссии заболевания продолжена ГИВ-терапия Ведолизумабом в дозе 300 мг на введение с интервалом 1 раз в 8 недель

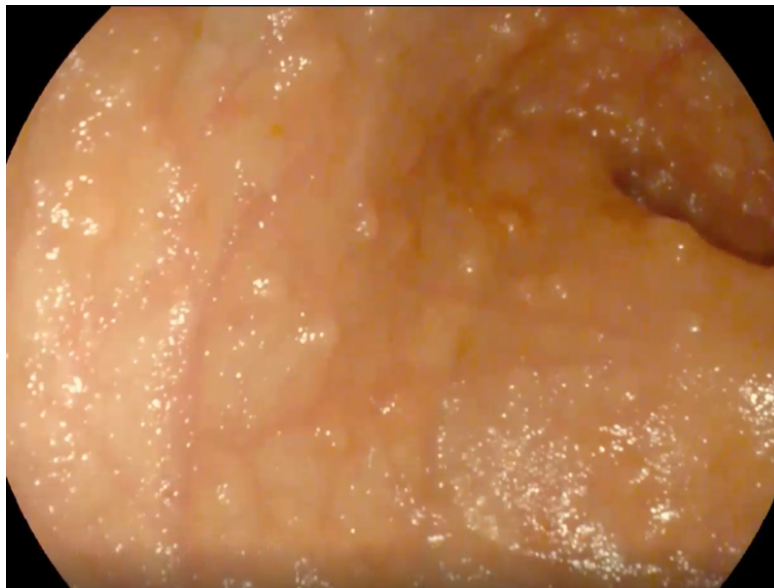


Рисунок 63 – Изображение толстого кишечника у пациента с ЯК в стадии ремиссии

Таким образом, в ходе нашего исследования была доказана высокая взаимосвязь трансабдоминальной ультразвуковой диагностики, эндоскопической ультрасонографии с клинико-лабораторными, морфологическими и эндоскопическими показателями активности язвенного колита, что позволяет применять ультразвуковую диагностику для оценки воспалительной активности язвенного колита и определять показания к проведению инвазивных и малоинвазивных эндоскопических исследований. Также было определено, что трансабдоминальной ультразвуковая диагностика высоко сопоставима с эндоскопической ультрасонографией, но преимуществом эндоскопической ультрасонографии является визуализация прямой кишки, что является частой локализацией язвенного колита у детей.

Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Раздел написан в соответствии с данными, опубликованными в собственных статьях:

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 (12).

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. 2024; 22(1): 5-13 (6).

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

Оценить эффективность различных схем терапии у детей с язвенным колитом на основе клинико-лабораторных, ультразвуковых, эндоскопических и морфологических методов исследования.

В проспективное исследование для оценки эффективности различных схем терапии было включено 104 пациента (50 девочек, 54 мальчика) с установленным диагнозом язвенный колит, в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев (Me – 14,5 лет, Q1-Q3: 11,46-16,17 лет). Все дети проходили полное клинико-лабораторное, ультразвуковое, эндоскопическое и морфологическое исследование с контрольными точками лечения 0-6 месяцев.

Распределение пациентов по клинической активности ЯК (PUCAI) было следующим: 37 (35,6%) детей находились в стадии клинической ремиссии, 35 (33,7%) – имели минимальную степень активности, 17 (16,3%) – умеренную степень, 15 (14,4%) – высокую. По результатам оценки эндоскопической активности язвенного колита с использованием индекса UCEIS ремиссия заболевания наблюдалась у 18 (17,3%) детей, легкая степень активности у 57 (54,8%), умеренная степень активности у 23 (22,1%), высокая степень активности у 6 (5,8%) больных.

Среднее значение фекального кальпротектина составляло 682,2 мкг/г (554 [105,89-1000] мкг/г).

В ходе исследования был проведен анализ динамики индекса PUSAI в зависимости от схемы проводимой терапии (Таблица 89). 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 ($p = 0,005$).

Таблица 89 – Динамика индекса PUSAI при различных схемах терапии (N = 104)

Схема терапии	Этапы наблюдения				p
	Индекс PUSAI 1		Индекс PUSAI 2		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа (5-АСК) (n = 9)	5	5–5	5	0–5	1,000
II группа (Вторая линия) (n = 50)	12	5–29	5	5–15	0,057
III группа (Адалимумаб) (n = 8)	45	39–48	42	34–55	0,524
IV группа (Инфликсимаб) (n = 22)	25	5–50	5	5–29	0,007*
V группа (Ведолизумаб) (n = 15)	30	22–68	5	0–10	0,005*

Примечание – Me – медиана значений; Q₁ – Q₃ – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами; индекс PUSAI 1 – индекс PUSAI в первую госпитализацию; индекс PUSAI 2 – индекс PUSAI во вторую госпитализацию

Также на фоне проводимой терапии оценивался в динамике индекс UCEIS (Таблица 90).

Таблица 90 – Динамика индекса UCEIS при различных схемах терапии (N = 104)

Схема терапии	Этапы наблюдения				p
	Индекс PUSAI 1		Индекс PUSAI 2		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа (5-АСК) (n = 9)	0	0–2	0	0–2	0,671
II группа (Вторая линия) (n = 50)	3	2–4	1	0–4	< 0,001*
III группа (Адалимумаб) (n = 8)	4	4–5	4	4–5	0,408
IV группа (Инфликсимаб) (n = 22)	3	2–4	2	0–3	0,050
V группа (Ведолизумаб) (n = 15)	5	4–6	1	0–4	0,005*

Примечание – Me – медиана значений; Q₁ – Q₃ – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами; индекс PUSAI 1 – индекс PUSAI в первую госпитализацию; индекс PUSAI 2 – индекс PUSAI во вторую госпитализацию

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 значимые снижение в группе IV ($p = 0,026$) и группе V ($p = 0,013$) (Таблица 91).

Таблица 91 – Динамика уровня фекального кальпротектина на различных схемах терапии (N = 104).

Схема терапии	Этапы наблюдения				p
	Кальпротектин 1		Кальпротектин 2		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
I группа (5-АСК), n = 9	53	35–110	30	30–292	0,327
II группа (Вторая линия), n = 50	400	75–968	163	37–962	0,413
III группа (Адалimumаб), n = 8	1213	839–1800	889	556–1710	0,461
IV группа (Инфликсимаб), n = 22	800	293–1165	294	122–786	0,026*
V группа (Ведолизумаб), n = 15	1000	430–1164	146	50–542	0,013*

Примечание – Me – медиана значений; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами; кальпротектин 1 – уровень кальпротектина в первую госпитализацию; кальпротектин 2 – уровень кальпротектина во вторую госпитализацию

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 кровоток в кишечной стенке на фоне проводимой терапии (Таблица 92).

Таблица 92 – Динамика наличия кровотока в кишечной стенке при трансабдоминальном УЗИ на различных схемах терапии (N = 104)

Схема терапии	Показатели	Этапы наблюдения				p
		Кровоток (УЗИ)1		Кровоток (УЗИ) 2		
		Абс.	%	Абс.	%	
I группа (5-АСК)	Нет	9	100,0	9	100,0	–
	Есть	0	0,0	0	0,0	
II группа (Вторая линия)	Нет	44	88,0	45	90,0	0,705
	Есть	6	12,0	5	10,0	
III группа (Адалимумаб)	Нет	8	100,0	7	87,5	0,317
	Есть	0	0,0	1	12,5	
IV группа (Инфликсимаб)	Нет	18	81,8	18	81,8	1,000
	Есть	4	18,2	4	18,2	
V группа (Ведолизумаб)	Нет	9	60,0	13	86,7	0,046*
	Есть	6	40,0	2	13,3	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами; кровоток (УЗИ); 1 – наличие кровотока при трансабдоминальном УЗИ в первую госпитализацию; кровоток (УЗИ); 2 – наличие кровотока при трансабдоминальном УЗИ во вторую госпитализацию

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 (Таблица 93).

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 (Таблица 94).

Таблица 93 – Динамика наличия кровотока в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) на различных схемах терапии (N = 104)

Схема терапии	Показатели	Этапы наблюдения				p
		Кровоток в сигмовидной кишке при ЭндоУЗИ 1		Кровоток в сигмовидной кишке при ЭндоУЗИ 2		
		Абс.	%	Абс.	%	
I группа (5-АСК)	Нет	9	100,0	9	100,0	–
	Есть	0	0,0	0	0,0	
II группа (Вторая линия)	Нет	33	66,0	40	80,0	0,144
	Есть	17	34,0	10	20,0	
III группа (Адалимумаб)	Нет	2	25,0	2	25,0	1,000
	Есть	6	75,0	6	75,0	
IV группа (Инфликсимаб)	Нет	10	45,5	14	63,6	0,046*
	Есть	12	54,5	8	36,4	
V группа (Ведолизумаб)	Нет	7	46,7	13	86,7	0,014*
	Есть	0	0,0	0	0,0	

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами; кровоток (эндоУЗИ) 1 – наличие кровотока в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) в первую госпитализацию; кровоток (эндоУЗИ) 2 – наличие кровотока в сигмовидной кишке при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) во вторую госпитализацию

Таблица 94 – Динамика наличия кровотока в прямой кишке при эндоскопической ультрасонографии (эндоУЗИ) на различных схемах терапии (N = 104)

Схема терапии	Показатели	Этапы наблюдения				p
		Кровоток в прямой кишке при ЭндоУЗИ 1		Кровоток в прямой кишке при ЭндоУЗИ 2		
		Абс.	%	Абс.	%	
I группа (5-АСК)	Нет	9	100,0	9	100,0	–
	Есть	0	0,0	0	0,0	
II группа (Вторая линия)	Нет	31	62,0	38	76,0	0,090
	Есть	19	38,0	12	24,0	
III группа (Адалимумаб)	Нет	4	50,0	2	25,0	0,317
	Есть	4	50,0	6	75,0	
IV группа (Инфликсимаб)	Нет	10	45,5	14	63,6	0,046*
	Есть	12	54,5	8	36,4	
V группа (Ведолизумаб)	Нет	7	46,7	13	86,7	0,014*

Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами; кровоток (эндоУЗИ) 1 – наличие кровотока в прямой кишке при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) в первую госпитализацию; кровоток (эндоУЗИ) 2 – наличие кровотока в прямой кишке при эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ) во вторую госпитализацию

С целью оценки морфологического заживления был проведен анализ динамики индекса Nancy в зависимости от схем терапии (Таблица 95), 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 (Таблица 96).

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 ($p = 0,003$).

Таблица 95 – Динамика индекса Nancy на различных схемах терапии (N = 104)

Схема терапии	Этапы наблюдения				p
	Индекс Nancy 1		Индекс Nancy 2		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа (5-АСК), n = 9	0	0–1	0	0–0	0,705
II группа (Вторая линия), n = 50	2	1–2	1	0–2	0,002*
III группа (Адалимумаб), n = 8	3	3–3	3	3–3	0,564
IV группа (Инфликсимаб), n = 22	2	1–3	1	0–3	0,015*
V группа (Ведолизумаб), n = 15	3	3–3	1	0–3	0,007*

Примечание – Me – медиана значений; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами; индекс Nancy 1 – индекс Nancy в первую госпитализацию; индекс Nancy 2 – индекс Nancy во вторую госпитализацию

Таблица 96 – Динамика индекса $MINI_{як}$ в зависимости от схемы терапии (N = 104)

Схема терапии	Этапы наблюдения				p
	Индекс $MINI_{як}$ 1		Индекс $MINI_{як}$ 2		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа 5-АСК, n = 9	0,00	0,00–1,00	0,00	0,00–1,00	0,414
II группа (Вторая линия), n = 50	2,50	1,00–4,00	1,00	0,00–3,75	0,037*
III группа (Адалимумаб), n = 8	4,00	2,00–6,00	4,50	3,00–6,25	0,751
IV группа (Инфликсимаб), n = 22	3,00	2,00–5,75	2,00	1,00–2,75	0,030*
V группа (Ведолизумаб), n = 15)	5,00	3,50–7,50	1,00	0,00–4,00	0,003*

Примечание – Me – медиана значений; Q₁-Q₃ – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими группами; индекс $MINI_{як}$ 1 – индекс $MINI_{як}$ в первую госпитализацию; индекс $MINI_{як}$ 2 – индекс Nancy во вторую госпитализацию

5.1. Клинический случай № 3

Пациент Ш., в возрасте 7 лет 3 мес. впервые обследован в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на учащенный жидкий стул до 15 раз в сутки, с примесью слизи и крови, боль в животе, ночные дефекации. При лабораторном обследовании уровень фекального кальпротектина 1800 мкг/г, гемоглобин 96 г/л, тромбоциты 590×10^9 /л, лейкоциты $10,50 \times 10^9$ /л, СОЭ 34 мм/час, СРБ 7,8 мг/л.

УЗИ органов брюшной полости – Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу не визуализируется. Стенки толстой кишки на всем протяжении утолщены до 3–5,5 мм за счет слизистого и подслизистого слоев, кровоток при ЦДК в стенке умеренно усилен. Мезентериальные л/узлы - не увеличены.

При применении разработанного индекса MINЯк сумма баллов соответствовала 8 баллов, что соответствовало высокой степени язвенного колита.

Для оценки динамики заболевания и эффективности проводимой терапии была применена разработанная в ходе исследования математическая модель, получены результаты:

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

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

где P – вероятность положительной динамики;

$X_{\text{ТСЛК}}$ – Толщина слепой кишки (мм);

$X_{\text{ТСИК}}$ – Толщина сигмовидной кишки (мм)

$$z = 6,442 - 1,254 \times 3,2 - 1,254 \times 5,5 = -4,467, \text{ соответственно } P = 0,011.$$

Было рассчитано значение P, которое не превышало пороговое значение 0,631, на основании чего можно было прогнозировать отсутствие эффективности проводимой терапии и высокую активность язвенного колита у пациента, что также подтверждено проведенным эндоскопическим исследованием.

Проведена илеоколоноскопия, по результат которой визуализирован тотальный эрозивный колит. Учитывая неэффективность противовоспалительной терапии Месалазином, начата комбинированная иммуносупрессивная терапия

(Преднизолон 1 мг/кг/сутки и Азатиоприн 1 мг/кг/сутки). Ребенок госпитализирован повторно спустя три месяца от назначения терапии для оценки ее эффективности. По результату проведенного обследования: УЗИ органов брюшной полости – Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу не визуализируется. Стенки толстой кишки на всем протяжении (включая прямую кишку) неравномерно утолщены до 4–6 мм за счет слизистого и подслизистого слоев, кровоток при ЦДК в стенке умеренно усилен. Умеренно выраженный отек окружающих тканей. Мезентериальные л/узлы – не увеличены.

По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови анемия средней степени (Hb 89 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}/л$), лейкоциты $12,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $601 \times 10^9/л$, СОЭ – 34 мм/час, в биохимическом анализе крови – СРБ – 10 мг/л, фекальный кальпротектин > 1800 мкг/г. При применении разработанного индекса MINIяк сумма баллов соответствовала 8 баллов, что соответствовало высокой степени язвенного колита. Для оценки динамики заболевания и эффективности проводимой терапии была применена разработанная в ходе исследования математическая модель, получены результаты:

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

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

где P – вероятность положительной динамики;

$X_{\text{ТСЛК}}$ – Толщина слепой кишки (мм);

$X_{\text{ТСИК}}$ – Толщина сигмовидной кишки (мм)

$$z = 6,442 - 1,254 \times 4,5 - 1,254 \times 5,8 = 649, \text{ соответственно } P = 0,0015.$$

Было рассчитано значение P, которое не превышало пороговое значение 0,631, на основании чего можно прогнозировать отсутствие эффективности проводимой терапии и высокую активность язвенного колита у пациента, что было подтверждено проведенной илеоколоноскопией. Колоноскопия – тотальный эрозивный колит (Рисунок 64).



Рисунок 64 – Изображение пораженного участка толстой кишки у пациента с язвенным колитом

На основании проведенного обследования у ребенка диагностировано обострение язвенного колита.

Учитывая неэффективность терапии, ребенку инициирована ГИБ-терапия ФНО- α – Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг по схеме 0-2-6 недель, далее 1 раз в 8 недель. Прием Азатиоприна продолжен из расчета 1,3 мг/кг/сутки, противовоспалительная терапия Месалазином в дозе 67 мг/кг/сутки.

Госпитализирован повторно спустя полгода от инициации ГИБ-терапии для оценки ее эффективности. По результатам обследования: лабораторно воспалительной активности не отмечалось, уровень фекального кальпротектина < 30 мкг/г. По результатам эндоскопического исследования диагностирована ремиссия язвенного колита. Терапия Инфликсимабом, Азатиоприном, Месалазином продолжена в прежней дозе.

Таким образом, в результате нашего исследования мы оценивали эффективность различных препаратов для лечения язвенного колита у детей, наиболее эффективным и безопасным оказался Ведолизумаб. На фоне проводимой терапии Ведолизумабом отмечалось снижение клинико-лабораторной, эндоскопической и морфологической активности язвенного колита, также было отмечено снижение активности ЯК по данным индекса $MINI_{ЯК}$.

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

Учитывая результаты проведенного исследования, с целью оптимизации динамического наблюдения детей с язвенным колитом и оценки эффективности проводимой терапии, нами разработан алгоритм, включающий применение индекса MİNІак, 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 65).

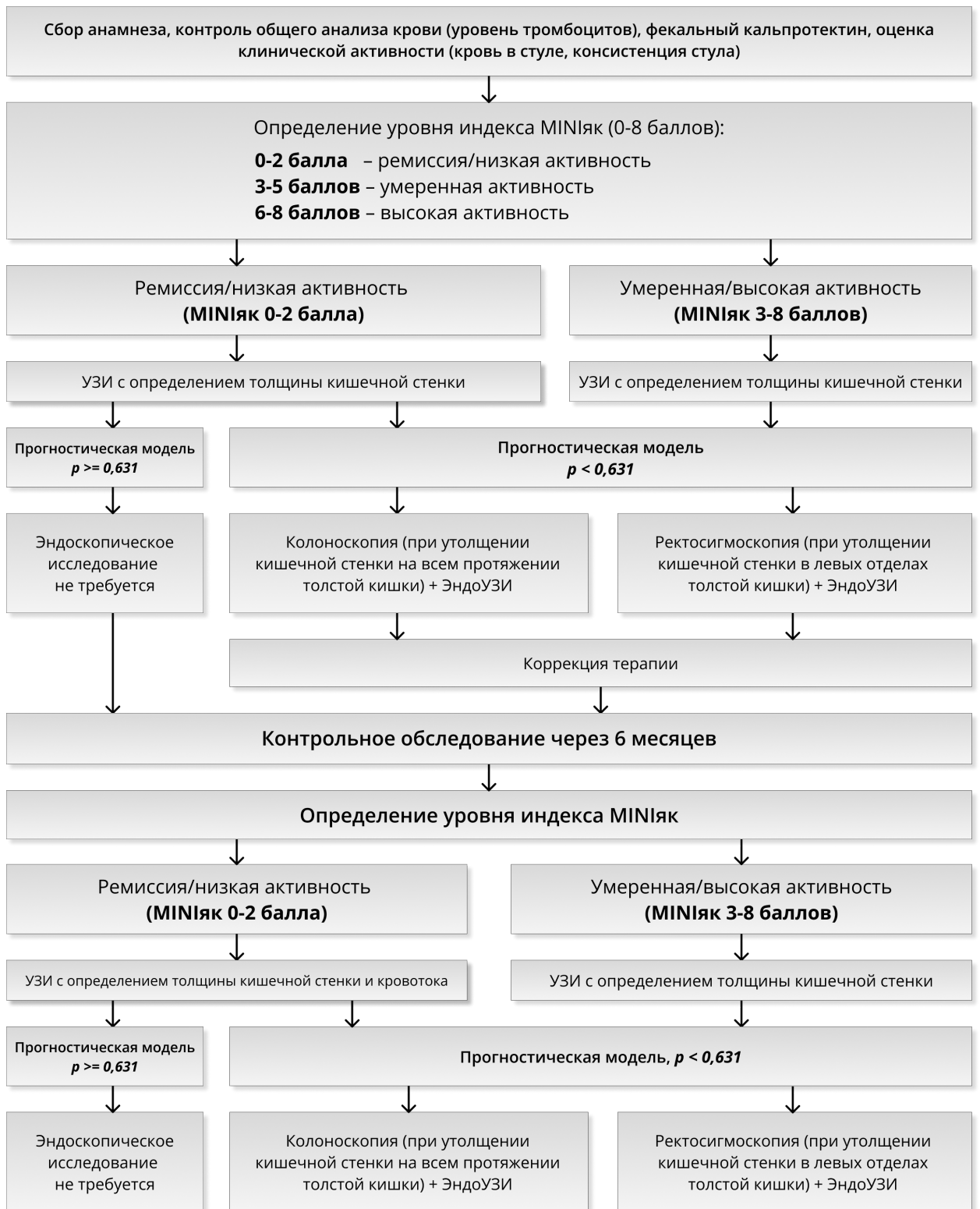


Рисунок 65 – Алгоритм наблюдения пациентов с язвенным колитом, включающий неинвазивные и малоинвазивные методы диагностики, для динамического наблюдения и оценки эффективности терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Язвенный колит – тяжелое инвалидизирующее заболевания, которое требует раннюю диагностику, мониторинг пациентов с целью оценки состояния толстого кишечника и коррекцию терапии.

В настоящее время оценка воспалительной активности язвенного колита у детей основывается на комплексном обследовании, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, лабораторные показатели, результаты эндоскопического и морфологического исследования.

«Золотым стандартом» в диагностике язвенного колита по-прежнему являются эндоскопические методы диагностики с взятием биопсии. Однако за последние десятилетия учеными было доказано, что принятый «золотой стандарт» имеет ряд ограничений [45]. Поиск неинвазивных методов диагностики язвенного колита привел к разработке индексов активности язвенного колита, поиску лабораторных маркеров воспаления, а также применению неинвазивных инструментальных методов диагностики [76]. «Неинвазивные методы диагностики доступны, просты в использовании и безопасны, по сравнению с «золотым стандартом» диагностики язвенного колита, кроме того, они могут быть проведены повторно, чтобы оценить состояние толстого кишечника в динамике. Большинство доступных неинвазивных методов диагностики значительно экономически выгоднее принятого «золотого стандарта» и их практическое использование растет с каждым годом» [76].

В связи с этим, целью нашего исследования было оптимизировать диагностику активности воспалительного процесса язвенного колита у детей с применением ультразвукового исследования толстой кишки и индекса неинвазивной диагностики заживления слизистой оболочки.

Для достижения поставленных перед нами задач было обследовано 330 детей, из них 10 были здоровыми. В ретроспективную часть исследования (I группа) было включено 200 пациентов с язвенным колитом, из них мальчиков 51%, девочек 49%. Медиана возраста на момент обследования составила 14,42 лет (11,00-16,33 лет). Минимальный возраст – 7 лет, максимальный 17 лет 11 месяцев.

II группа (проспективная часть исследования) составила 120 детей с язвенным колитом в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев. Среди детей 49% составили мальчики (n=59), 51% девочки (n=61).

Всем детям, включенным в ретроспективную часть исследования проводилась илеоколоноскопия с взятием биопсии для морфологического исследования, а также оценивались клиничко-лабораторные параметры пациента. Всем пациентам, включенным в проспективную часть исследования, была проведена илеоколоноскопия с взятием биопсии, эндоскопическая ультрасонография, трансабдоминальная ультразвуковая диагностика и оценивались клиничко-лабораторные параметры пациента.

В нашем исследовании мы проводили сопоставление клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических показателей у детей с язвенным колитом. При изучении корреляция между индексами клинической активности (PUCAI) и эндоскопической активности язвенного колита (UCEIS) высокой взаимосвязи достигнуто не было: (р Спирмена 0,572, $p < 0,001$). При оценке зависимости индекса PUCAI от индекса Nancy, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), однако взаимосвязь была умеренной (р Спирмена 0,367). При оценке эндоскопического индекса UCEIS и морфологического индекса Nancy, было выявлено, что при увеличении эндоскопической активности заболевания, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) нарастание морфологической активности язвенного колита, но высокая взаимосвязь достигнута также не была (р Спирмена 0,589). Вышесказанное доказывает, что оценка индексов клинической активности язвенного колита у детей не полностью отражает эндоскопическую и морфологическую активность процесса, а эндоскопическая активность не полностью отражает морфологическую активность язвенного колита. Полученные результаты исследования, не противоречат данным других авторов. По данным литературы, эндоскопический индекс UCEIS тесно коррелирует с клиническими данными, однако имеет ограничения в установлении пороговых значений, которые в настоящее время варьируются в разных исследованиях и недостаточно изучены [63,64,91].

Исследование, de Jong D.C. и соав. включало 191 пациента с диагнозом язвенный колит. Было отмечено, что при нарастании эндоскопической активности увеличивалась и морфологическая активность язвенного колита. Так, при индексе UCEIS ≥ 4 индекс морфологической активности Nancy от умеренного до тяжелого (NHI 3-4 баллов) [64]. Показатели индекса UCEIS и индекса Nancy продемонстрировали сильную корреляцию ($R_s = 0,723; p < 0,001$), что отличалось от данных, полученных в нашем исследовании ($R_s 0,589; p < 0,001$).

Следующим этапом исследования была разработка индекса неинвазивной диагностики заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей. За основу был взят неинвазивный индекс заживления слизистой оболочки при болезни Крона у детей - MINI (Mucosal Inflammation Non-invasive Index). Индекс MINI включает следующие параметры: характер, количество стула и наличие в нем крови за предшествующую неделю; уровень фекального кальпротектина; СОЭ и СРБ [37].

В исследовании Прохоренковой М.О. и соавт. [13] которое включало 80 детей с установленным диагнозом ЯК, была выявлена средняя корреляция между баллами MINI и UCEIS ($R = 0,6; p < 0,01$). В связи с чем был сделан вывод, что индекс MINI у больных ЯК требуется модификации.

В нашем исследовании, на первом этапе, был проведен корреляционный анализ взаимосвязи клинико-лабораторных показателей пациента с индексом эндоскопической активности UCEIS. В процессе анализа с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена были отобраны 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 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 ($p < 0,001$), консистенция стула ($p < 0,001$). Вторым этапом, были определены и обоснованы референсные значения выбранных лабораторных показателей и клинических критериев, на основании чего был разработан индекс

заживления слизистой оболочки при язвенном колите у детей ($MINI_{ЯК}$). Степени активности по индексу $MINI_{ЯК}$ распределены следующим образом: 0-2 балла – ремиссия/легкая активность ЯК, 3-5 баллов – умеренная активность ЯК, 6-8 баллов – высокая активность ЯК. Чувствительность и специфичность метода составила 76,3% и 73,8% соответственно.

Во второй части нашего исследования мы проводили сопоставление результатов эндоскопической ультрасонографии и трансабдоминальной ультразвуковой диагностики толстой кишки с клиничко-лабораторными, эндоскопическими и морфологическими данными на основании балльной оценки при язвенном колите у детей, а также оценивали информативность трансабдоминального ультразвукового исследования и эндоскопической ультрасонографии левосторонних отделов толстой кишки при язвенном колите у детей.

Ультразвуковая диагностика толстой кишки зарекомендовала себя как надежный, доступный, неинвазивный и экономически выгодный метод диагностики [55].

В нашем исследовании мы оценивали информативность трансабдоминальной ультразвуковой диагностики толстой кишки у детей с ЯК по сравнению с результатами колоноскопии, клиничко-лабораторными данными, морфологическим исследованием. Было доказано, что необходимо измерять толщину кишечной стенки во всем ее протяжении, так как при измерении толщины кишечной стенки только в сигмовидной кишке, у 20 пациентов с эндоскопической активностью язвенного колита была определена нормальная толщина кишечной стенки. Это обусловлено тем, что у данных пациентов были поражены больше правые отделы толстой кишки, а сигмовидную кишку воспалительный процесс затрагивал минимально.

Это же Christensen В. и соав. (2020) описали в своем исследовании, где доказали, что заживление слизистой оболочки не во всех случаях равномерное [34].

А в систематическом обзоре диагностической точности УЗИ у детей с ВЗК, который включал 14 исследований, значения толщины кишечной стенки варьировались от 1,5 мм до 4 мм [127]. Причинами такого расхождения могут быть

«характеристики используемых УЗИ-аппаратов, датчиков сканирования, дозированная внешняя компрессия при исследовании, измерение показателей по время перистальтической активности» [15].

Elsa A van Wassenaeer et al. [128] оценивали толщину кишечной стенки в различных сегментах кишечника у здоровых детей. Было определено, что толщина кишечной стенки толстой кишки варьируется от 1,0 мм до 1,9 мм, что не противоречило данным, полученным в нашем исследовании, где толщина кишечной стенки толстой кишки варьировалась от 1,6 до 2,0 мм.

При сопоставлении трансабдоминальной ультразвуковой диагностики с клиническими данными в нашем исследовании, мы получили статистически значимые результаты для всех отделов толстой кишки ($p = 0,025$, $p = 0,009$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), однако при корреляции индекса PUSAI и трансабдоминального УЗИ высокого уровня взаимосвязи достигнуто не было (p Спирмена 0,294, $p < 0,001$, p Спирмена 0,312, $p < 0,001$, p Спирмена 0,349, $p < 0,001$, p Спирмена 0,472, $p < 0,001$, p Спирмена 0,676, $p < 0,001$). Стоит отметить, что в дистальных отделах толстой кишки взаимосвязь была более высокая.

Напротив, при сопоставлении трансабдоминальной ультразвуковой диагностики с эндоскопическими данными, при проведении корреляции индекса UCEIS и трансабдоминального УЗИ была выявлена высокая взаимосвязь в сигмовидной кишке (p Спирмена 0,754, $p < 0,001$), были получены статистически значимые результаты для каждого отдела толстой кишки ($p < 0,001$), однако высокая взаимосвязь не отмечалась (p Спирмена 0,468, $p < 0,001$, p Спирмена 0,463, $p < 0,001$, p Спирмена 0,496, $p < 0,001$, p Спирмена 0,664, $p < 0,001$).

Клинической ремиссией принято считать PUSAI < 10 баллов, но примерно у 20% детей в исследовании Turner и соав. и более 50% в исследованиях Sarbagili-Shabat и соав. наблюдалось эндоскопическое воспаление, несмотря на клиническую ремиссию. Этой категории пациентов, будучи бессимптомными и, вероятно, с нормальным уровнем фекального кальпротектина, не показано проведение эндоскопического исследования при каждом контрольном визите [102,123]. В этих

случаях УЗИ может дать полезную информацию о состоянии стенки толстой кишки.

В нашем исследовании при сопоставлении трансабдоминальной ультразвуковой диагностики с данными морфологического исследования было выявлено, что при увеличении морфологической активности язвенного колита толщина кишечной стенки увеличивается. В исследовании Ricciuto A. и соавт., которое включала 30 пациентов с язвенным колитом, также было отмечено увеличение толщины кишечной стенки при нарастании морфологической активности язвенного колита [95].

Согласно данным как отечественной, так и мировой литературы, появление кровотока в кишечной стенке свидетельствует о высокой активности язвенного колита [9,10,11, 65].

В исследовании Sasaki T et al. было доказано, что кровотоки в кишечной стенке хорошо коррелирует с эндоскопической и гистологической активностью заболеваний [103]. В нашем исследовании мы оценивали не только корреляцию с морфологической и эндоскопической активностью, но и с клинико-лабораторной, а также оценивали как изменяется кровоток при увеличении разработанного нами индекса $MINI_{ЯК}$. Было доказано, что увеличение эндоскопической и морфологической активности язвенного колита, а также увеличение индекса $MINI_{ЯК}$ сопровождается появлением кровотока в кишечной стенке.

Было установлено, что фекальный кальпротектин [70], как основной маркер лабораторной активности язвенного колита, тесно коррелирует с толщиной кишечной стенки, чем общий белок, альбумин, гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты. Показатели гемоглобина, общего белка и альбумина имели обратную связь, что доказывало, что при увеличении толщины кишечной стенки, увеличивалась активность ЯК, а данные показатели снижались. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов на фоне увеличения толщины кишечной стенки и наличия кровотока статистически значимо увеличивались.

В исследовании Scarallo L et al. описано появление мезентериального жира и мезентериальных лимфатических узлов при тяжелом течении язвенного колита

[104]. В нашем исследовании даже при тяжелом течении язвенного колита появление мезентериальных лимфатических узлов и жира отмечено не было.

Kellar и соавт. разработали простую педиатрическую ультразвуковую шкалу (SPAUSS) для определения более надежного показателя воспаления кишечника (внутрибрюшной жир, мезентериальные лимфатические узлы, степень выраженности кровотока и толщина кишечной стенки). Наиболее значимую прогностическую ценность имели толщина кишечной стенки и внутрибрюшной жир [67]. В нашем исследовании наличие мезентериальных лимфатических узлов и внутрибрюшного жира не наблюдалось у пациентов, проходивших обследование, следовательно данный индекс был не применим.

Другим методом диагностики, сочетающим в себе как эндоскопические, так и ультразвуковые методы диагностики является эндоскопическая ультрасонография, позволяющая четко определить локализацию патологического процесса, а также степень выраженности трансмурального воспаления [81,126].

Roushan N. и соавт. доказали, что при язвенном колите утолщается только слизистая оболочка, а также была установлена связь между увеличением толщины кишечной стенки и активностью заболевания [99].

В нашем исследовании были установлены значимые результаты для сигмовидной и прямой кишки ($p < 0,001$), однако при корреляции индекса PUSAI и эндоУЗИ высокого уровня взаимосвязи достигнуто не было (p Спирмена 0,636, $p < 0,001$, p Спирмена 0,695, $p < 0,001$). Результаты соответствовали результатам, полученным при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике, однако при эндоскопической ультрасонографии отмечался более высокий уровень взаимосвязи.

При сопоставлении эндоскопической ультрасонографии с эндоскопическими данными, была выявлена высокого уровня взаимосвязь в сигмовидной и прямой кишке (p Спирмена 0,738, $p < 0,001$, p Спирмена 0,818, $p < 0,001$), были получены статистически значимые различия как для сигмовидной кишки, так и для прямой кишки. Показатели UCEIS и толщина кишечной стенки выше при умеренной степени активности, чем при легкой степени активности. При высокой степени

активности показатели UCEIS и толщина кишечной стенки были выше, чем при умеренной степени активности. Измерение как сигмовидной кишке, так и прямой кишке одинаково коррелировало с показателями UCEIS, что позволяет в дальнейшем измерять только один участок кишки для сокращения продолжительности исследования. При увеличении эндоскопической активности отмечалось нарастание скорости кровотока в кишечной стенке. Результаты также были схожи с результатами при трансабдоминальном УЗИ, но имели более высокий уровень взаимосвязи.

Также по данным проведенного нами исследования были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между толщиной кишечной стенки сигмовидной и прямой кишки и индексом Nancy ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), что соответствовало данным трансабдоминальной ультразвуковой диагностики.

Данные о наличии мезентериальных лимфатических узлов при эндоскопической ультрасонографии разнятся. Одни авторы утверждают, что при тяжелом течении язвенного колита можно визуализировать увеличение мезентериальных лимфатических узлов [99,112], а также оценить состояние всей толстой кишки, в том числе анального канала [101,110], другие что увеличение мезентериальных лимфатических узлов характерно только для БК [49]. В нашем исследовании, учитывая отсутствие пациентов с увеличенными мезентериальными лимфатическими узлами, не удалось оценить связь между наличием лимфатических узлов и активностью заболевания.

Как при трансабдоминальной ультразвуковой диагностике, так и при эндоскопической ультрасонографии в нашем исследовании фекальный кальпротектин имел более статистически значимую корреляцию с толщиной кишечной стенки, чем общий белок, альбумин, гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты. Показатели гемоглобина, общего белка и альбумина имели обратную связь, что также доказывало, что при увеличении толщины кишечной стенки, увеличивалась активность ЯК, а данные показатели снижались. Уровень

лейкоцитов и тромбоцитов на фоне увеличения толщины кишечной стенки и наличия кровотока статистически значимо увеличивались.

В мировой литературе не существует единого мнения по значениям нормальной толщины кишечной стенки. В нашем исследовании используя группу сравнения, в которую вошло 10 условно здоровых детей. Были выявлены нормальные значения толщины кишечной стенки каждого из отделов толстого кишечника у детей в контрольной группе. Также было проведено сравнение полученных результатов с результатами измерений кишечных стенок детей, находящихся в эндоскопической ремиссии активности (UCEIS 0-1). 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 постоянной противовоспалительной терапии.

Ведение детей с язвенным колитом предполагает использование различных методов терапии, направленных на достижение и поддержание ремиссии. Для оценки реакции на лечение пациенты нуждаются в динамическом обследовании. Цели лечения язвенного колита меняются от устранения симптомов к полному контролю заболевания – процессу, который требует как клинической, так и эндоскопической ремиссии. За последние десятилетия появление генно-инженерных биологических препаратов значительно увеличило потенциал для достижения этих целей. В связи с чем новая стратегия лечения ЖК смещается с обычного «step-up» подхода к «top-down». Недавние исследования показывают, что использование генно-инженерных биологических препаратов, в частности, факторов некроза опухоли альфа, на более раннем этапе лечения улучшает эффективность терапии пациентов и помогает предотвратить рецидивы заболевания [25,33].

В нашем исследовании мы доказали, что дети, получающие генно-инженерную терапию ингибиторами ФНО-альфа, а именно Инфликсимабом, быстрее достигали клинической и лабораторной ремиссии, чем дети, получающие

терапию первой и второй линии «step-up». Напротив, дети, получающие терапию ингибиторами ФНО-альфа – Адалimumабом хуже отвечали на терапию по всем показателям, по сравнению с детьми, которые получали терапию второй линии. Несмотря на хорошие результаты, полученные на фоне проводимой терапии антиФНО-а, у одной трети пациентов наблюдается отсутствие или потеря реакции на лечение, что требует использования новых препаратов для индукции и поддержания ремиссии.

Одним из них является моноклональное антитело, блокирующее миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника вследствие ингибирования альфа-4-бета-7-интегрина (Ведолизумаб). Эффективность и безопасность Ведолизумаба была оценена у взрослых пациентов с умеренным и тяжелым течением язвенного колита и болезни Крона [75,125].

Опыт применения Ведолизумаба у детей ограничен назначением препарата off-label, с учетом наличия традиционных ГИБП (Инфликсимаб, Адалimumаб). В нашем исследовании терапия Ведолизумабом была инициирована в связи с неэффективностью предшествующего лечения препаратами анти-ФНО в виде сохранения клинико-лабораторной и эндоскопической активности, с оценкой эффективности через 6 месяцев. При оценке лабораторных показателей получены статистически значимые улучшения концентрации гемоглобина, снижение уровня фекального кальпротектина.

Как в исследовании Schneider A. и соавт. [105], так и в нашем исследовании значимых различий уровня альбумина, значений СРБ, СОЭ получено не было. Исследование Singh N. и соавт. [109] и Ledder O. и соавт. [69] в педиатрии продемонстрировали клинический ответ в первые 14–22 недель терапии более чем у 50% пациентов с рефрактерным течением ВЗК. В многоцентровом когортном исследовании 52 детей с ВЗК к 14-й неделе терапии клиническая ремиссия наступила у 4 из 5 пациентов, ранее не получавших анти-ФНО, и у 76% и 42% пациентов с рефрактерными БК и ЯК соответственно [109]. В нашем исследовании было доказано статистически значимое снижение показателя PUSAI при оценке динамики на фоне проводимой терапии Ведолизумабом. Согласно исследованию

GEMINI 1 ремиссию на Ведолизумабе на 6-й неделе достигают 17% пациентов, а на 52-й неделе 45% пациентов [51]. Мы оценили динамику эндоскопической и морфологической активности язвенного колита и получили статистически значимое снижение, как эндоскопического индекса UCEIS, так и морфологического индекса Nancy при контрольном исследовании через 6 месяцев на фоне проводимой терапии. А с помощью ультразвуковых методов диагностики оценивали толщину кишечной стенки и степень выраженности кровотока, при контрольном исследовании через 6 месяцев отмечалось уменьшение толщины кишечной стенки и отсутствие кровотока в кишечной стенке.

В результате проведенных исследований было получено подтверждение высокой информативности трансабдоминальной ультразвуковой диагностики толстой кишки при язвенном колите у детей, что позволяет уточнить показания к проведению инвазивных и малоинвазивных эндоскопических исследований, что особенно важно в детской практике.

Эндоскопической ультрасонографии относительно новый метод диагностики и наряду с илеоколоноскопией обладает рядом функций, которые можно использовать для решения сложных диагностических задач у пациентов с язвенным колитом. В частности, возможность измерения толщины кишечной стенки и степени выраженности кровотока позволяет существенно увеличить информативность обычной эндоскопии при оценке состояния пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что делает эндоскопическую ультрасонографию перспективным методом в первичной диагностике.

Разработанные на основании проведенного обследования математическая модель и индекс MINIак позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью оценить эффективность проводимой терапии и наличие эндоскопической активности язвенного колита у детей.

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 MINIяк 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 MİNІак, 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 MİNІак 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахриева Х.М., Коган Е.А., Тертычный А.С., Раденска-Лоповок С.Г. Оценка гистологической активности колитов. Архив патологии. 2022;84(2):51–7.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека. 2013;(2):42–6.
3. Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г., Ахмедова Э.Ф. Возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений. Медицинский Совет. 2021;(5):176–84.
4. 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. Pediatrics Consilium Medicum. 2023;(4):252–7.
5. 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. Журнал Педиатрия имени Г.Н. Сперанского. 2023;102(6):66-74.
6. Винокурова А.В., Потапов А.С., Лохматов М.М., Хазыкова Д.В., Семикина Е.Л., Будкина Т.Н, и др. Оценка эффективности различных схем терапии язвенного колита у детей. Вопросы детской диетологии. 2024; 22(1):5–13.
7. Князев О.В., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Парфенов А.И. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? Терапевтический архив. 2021;(8):975–81.
8. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):66–73.
9. Ликотов А.А., Веселов В.В., Притула Н.А., Нанаева Б.А., Мтвралашвили Д.А. Возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Эндоскопическая хирургия. 2017;23(2):23–7.
10. Никитин А.В., Матюхин А.А., Мордасова В.И., Латышева М.Н. Значение

кальпротектина для оценки активности воспаления при язвенном колите. Клиническая медицина. 2016;94(7):540–3.

11. Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Неинвазивная оценка активности язвенного колита при выборе режима лечения. Медицинский совет. 2023;17(8):196–208.

12. Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Фисенко А.П., Винокурова А.В., Парахина Д.В., Анушенко А.О., и др. Опыт применения ведолизумаба у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника: моноцентровое исследование. Вопросы детской диетологии. 2023;21(4):5–15.

13. Прохоренкова М.О., Потапов А.С., Королёв Г.А., Винокурова А.В., Носенко К.М., Лохматов М.М., и др. Клиническое значение неинвазивного индекса воспаления слизистой оболочки для оценки эндоскопической активности болезни Крона у детей. Российский педиатрический журнал. 2023;26(3):178–86.

14. Пыков М.И., Галкина Я.А., Дёмина А.М. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей. Колопроктология. 2017;(2S):37–48.

15. Пыков М.И., Врублевская А.М. Возможности эхографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. Детская хирургия. 2020;24(2):101–7.

16. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* как предиктор осложненного течения болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;(3):48–52.

17. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;16(3):58–62.

18. Ahmad T.M., Greer M.L., Walters T.D., Navarro O.M. Bowel Sonography and MR Enterography in Children. AJR Am J Roentgenol. 2016;206(1):173–81.

19. Alison M., Kheniche A., Azoulay R., Roche S., Sebag G., Belarbi N. Ultrasonography of Crohn disease in children. Pediatr Radiol. 2007;37(11):1071–82.

20. Aljomah G., Baker S.S., Schmidt K., Alkhouri R., Kozielski R., Zhu L., et al. Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(3):351–5.

21. Arkteg C.B., Wergeland Sørbye S., Buhl Riis L., Dalen S.M., Florholmen J., Goll R. Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248224.
22. Aydemir Y., Pınar A., Hızal G., Demir H., Saltık Temizel I.N., Özen H., et al. Neutrophil volume distribution width as a new marker in detecting inflammatory bowel disease activation. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):51–7.
23. Beattie R.M., Nicholls S.W., Domizio P., Williams C.B., Walker-Smith J.A. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;22(4):373–9.
24. Ben-Horin S., Lahat A., Amitai M.M., Klang E., Yablecovitch D., Neuman S., et al. Assessment of small bowel mucosal healing by video capsule endoscopy for the prediction of short-term and long-term risk of Crohn’s disease flare: a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):519–28.
25. Berg D.R., Colombel J.F., Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(12):1896–905.
26. Bickston S.J., Behm B.W., Tsoulis D.J., Cheng J., MacDonald J.K., Khanna R., et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD007571.
27. Birimberg-Schwartz L., Wilson D.C., Kolho K.L., Karolewska-Bochenek K., Afzal N.A., Spray C., et al. pANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn’s Colitis, and Ulcerative Colitis-A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1908–14.
28. Bots S., Nylund K., Löwenberg M., Gecse K., D’Haens G. Intestinal Ultrasound to Assess Disease Activity in Ulcerative Colitis: Development of a novel UC-Ultrasound Index. *J Crohns Colitis*. 2021;15(8):1264–71.
29. Bots S., Nylund K., Löwenberg M., Gecse K., Gilja O.H., D’Haens G. Ultrasound for Assessing Disease Activity in IBD Patients: A Systematic Review of Activity Scores. *J Crohns Colitis*. 2018;12(8):920–9.
30. Buchner A.M., Lichtenstein G.R. How to Assess and Document Endoscopies in IBD Patients by Including Standard Scoring Systems. *Inflamm Bowel Dis*.

2016;22(4):1010–9.

31. Cardile S., Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):45–52.
32. Chateau T., Feakins R., Marchal-Bressenot A., Magro F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Histological Remission in Ulcerative Colitis: Under the Microscope Is the Cure. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):179–89.
33. Cholapranee A., Hazlewood G.S., Kaplan G.G., Peyrin-Biroulet L., Ananthakrishnan A.N. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn’s disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1291–302.
34. Christensen B., Hanauer S.B., Gibson P.R., Turner J.R., Hart J., Rubin D.T. Segmental Histological Normalisation Occurs in Ulcerative Colitis but Does Not Improve Clinical Outcomes. *J Crohns Colitis.* 2020;14(10):1345–53.
35. Cioffi M., Rosa A.D., Serao R., Picone I., Vietri M.T. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(1):13–22.
36. Civitelli F., Di Nardo G., Oliva S., Nuti F., Ferrari F., Dilillo A, et al. Ultrasonography of the colon in pediatric ulcerative colitis: a prospective, blind, comparative study with colonoscopy. *J Pediatr.* 2014;165(1):78-84.e2.
37. Cozijnsen M.A., Ben Shoham A., Kang B., Choe B.H., Choe Y.H., Jongsma M.M.E., et al. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index For Pediatric Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):133-140.e1.
38. Dağlı U., Over H., Tezel A., Ulker A., Temuçin G. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy.* 1999;31(2):152–7.
39. Dal Buono A., Roda G., Argollo M., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Histological healing: should it be considered as a new outcome for ulcerative colitis? *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(4):407–12.
40. Dalzell A.M., Ba’Ath M.E. Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries. *Paediatr Int Child Health.*

2019;39(1):48–58.

41. D'Amico F., Bonovas S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(7):689–98.

42. Darge K., Anupindi S., Keener H., Rompel O. Ultrasound of the bowel in children: how we do it. *Pediatr Radiol.* 2010;40(4):528–36.

43. Darlington G.J., Wilson D.R., Lachman L.B. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J Cell Biol.* 1986;103(3):787–93.

44. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030.

45. Dilillo D., Zuccotti G.V., Galli E., Meneghin F., Dell'Era A., Penagini F., et al. Noninvasive testing in the management of children with suspected inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(5):586–91.

46. Dillman J.R., Dehkordy S.F., Smith E.A., DiPietro M.A., Sanchez R., DeMatos-Maillard V., et al. Defining the ultrasound longitudinal natural history of newly diagnosed pediatric small bowel Crohn disease treated with infliximab and infliximab-azathioprine combination therapy. *Pediatr Radiol.* 2017;47(8):924–34.

47. Dolinger M.T., Choi J.J., Phan B.L., Rosenberg H.K., Rowland J., Dubinsky M.C. Use of Small Bowel Ultrasound to Predict Response to Infliximab Induction in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(5):429–32.

48. Dotson J.L., Crandall W.V., Zhang P., Forrest C.B., Bailey L.C., Colletti R.B., et al. Feasibility and validity of the pediatric ulcerative colitis activity index in routine clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):200–4.

49. Ellrichmann M., Wietzke-Braun P., Dhar S., Nikolaus S., Arlt A., Bethge J., et al. Endoscopic ultrasound of the colon for the differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis in comparison with healthy controls. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):823–33.

50. Fagerhol M., Dale I., Anderson T. Release and Quantitation of a Leucocyte

Derived Protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology*. 2009;24:393–8.

51. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E., Hanauer S., Colombel J.F., Sandborn W.J., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699–710.

52. Francavilla M.L., Anupindi S.A., Kaplan S.L., Biko D.M. Ultrasound assessment of the bowel: inflammatory bowel disease and conditions beyond. *Pediatr Radiol*. 2017;47(9):1082–90.

53. Fuller M.K. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177–83.

54. Gaca A.M., Jaffe T.A., Delaney S., Yoshizumi T., Toncheva G., Nguyen G., et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdomen/pelvis MDCT in pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol*. 2008;38(3):285–91.

55. Gamboa H.E., Molle-Rios Z., Anupindi S.A. Underutilization of Bowel Ultrasound in North America in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2020;38(5):390–7.

56. Geboes K., Riddell R., Ost A., Jensfelt B., Persson T., Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47(3):404–9.

57. Gedeboe T.M., Wong R.A., Rappaport W.D., Jaffe P., Kahsai D., Hunter G.C. Clinical presentation and management of iatrogenic colon perforations. *Am J Surg*. 1996;172(5):454–7; discussion 457-458.

58. Greer M.L.C. Paediatric magnetic resonance enterography in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2018;102:129–37.

59. Gupta A., Yu A., Peyrin-Biroulet L., Ananthakrishnan A.N. Treat to Target: The Role of Histologic Healing in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1800-1813.e4.

60. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–84.

61. Holtman G.A., Lisman-van Leeuwen Y., Kollen B.J., Norbruis O.F., Escher J.C.,

- Kindermann A., et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2016;14(5):437–45.
62. Horn M.P., Peter A.M., Righini Grunder F., Leichtle A.B., Spalinger J., Schibli S., et al. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208974.
63. Ikeya K., Hanai H., Sugimoto K., Osawa S., Kawasaki S., Iida T., et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):286–95.
64. de Jong D.C., Löwenberg M., Koumoutsos I., Ray S., Mawdsley J., Anderson S., et al. Validation and Investigation of the Operating Characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;25(5):937–44.
65. Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
66. Kellar A., Dolinger M., Novak K.L., Chavannes M., Dubinsky M., Huynh H. Intestinal Ultrasound for the Pediatric Gastroenterologist: A Guide for Inflammatory Bowel Disease Monitoring in Children: Expert Consensus on Behalf of the International Bowel Ultrasound Group (IBUS) Pediatric Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):142–8.
67. Kellar A., Wilson S., Kaplan G., DeBruyn J., Tanyingoh D., Novak K.L. The Simple Pediatric Activity Ultrasound Score (SPAUSS) for the Accurate Detection of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):e1–6.
68. Lam M.C., Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963–71.
69. Ledder O., Assa A., Levine A., Escher J.C., de Ridder L., Ruemmele F., et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1230–7.

70. Lerchova T., Hradsky O., Copova I., Potuznikova K., Gonsorcikova L., Bronsky J. The Accuracy of a Home-performed Faecal Calprotectin Test in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1):75–81.
71. Levine A., Griffiths A., Markowitz J., Wilson D.C., Turner D., Russell R.K., et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21.
72. Levine A., Koletzko S., Turner D., Escher J.C., Cucchiara S., de Ridder L., et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795–806.
73. Lew R.J., Ginsberg G.G. The role of endoscopic ultrasound in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12(3):561–71.
74. Limberg B. [Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography]. *Z Gastroenterol.* 1999;37(6):495–508.
75. Loftus E.V., Colombel J.F., Feagan B.G., Vermeire S., Sandborn W.J., Sands B.E., et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):400–11.
76. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R., Kucharzik T., Fiorino G., Annese V., et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144–64.
77. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–70.
78. Marchal-Bressenot A., Salleron J., Boulagnon-Rombi C., Bastien C., Cahn V., Cadiot G., et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut.* 2017;66(1):43–9.
79. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).*

2016;70:305–12.

80. Miller S.D., Cuffari C., Akhuemonkhan E., Guerrerio A.L., Lehmann H., Hutfless S. Anemia Screening, Prevalence, and Treatment in Pediatric Inflammatory Bowel Disease in the United States, 2010-2014. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(2):152–61.

81. Mohammed Vashist N., Samaan M., Mosli M.H., Parker C.E., MacDonald J.K., Nelson S.A., et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD011450.

82. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.

83. Morowitz D.A., Allen L.W., Kirsner J.B. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):1013–21.

84. Mosli M.H., Feagan B.G., Sandborn W.J., D'haens G., Behling C., Kaplan K., et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):564–75.

85. Mosli M.H., Feagan B.G., Zou G., Sandborn W.J., D'Haens G., Khanna R., et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017;66(1):50–8.

86. Mumolo M.G., Bertani L., Ceccarelli L., Laino G., Di Fluri G., Albano E., et al. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018;24(33):3681–94.

87. Nakarai A., Kato J., Hiraoka S., Takashima S., Inokuchi T., Takahara M., et al. An Elevated Platelet Count Increases the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Gut Liver*. 2018;12(4):420–5.

88. Nardo G.D., Esposito G., Ziparo C., Micheli F., Masoni L., Villa M.P., et al. Enteroscopy in children and adults with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(39):5944–58.

89. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A., Ripolles T., Pallotta N., Higginson A., и др. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. *Ultraschall Med*. 2017;38(3):e1–15.

90. Olbjørn C., Cvancarova Småstuen M., Thiis-Evensen E., Nakstad B., Vatn M.H., Perminow G. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(4):414–9.
91. Oliva S., Thomson M., de Ridder L., Martín-de-Carpi J., Van Biervliet S., Braegger C., et al. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):414–30.
92. Oliveira S.B., Monteiro I.M. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ.* 2017;357:j2083.
93. Pai R.K., Jairath V., Vande Casteele N., Rieder F., Parker C.E., Lauwers G.Y. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(6):887–98.
94. Peyrin-Biroulet L., Bressenot A., Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(6):929-934.e2.
95. Ricciuto A., Fish J., Carman N., Walters T.D., Church P.C., Hansen B.E., et al. Symptoms Do Not Correlate With Findings From Colonoscopy in Children With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1098-1105.e1.
96. Ripollés T., Poza J., Suarez Ferrer C., Martínez-Pérez M.J., Martín-Algíbez A., de Las Heras Paez B. Evaluation of Crohn's Disease Activity: Development of an Ultrasound Score in a Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(1):145–54.
97. Rogler G., Biedermann L. Clinical Utility of Biomarkers in IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(7):26.
98. Rosen M.J., Dhawan A., Saeed S.A. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053–60.
99. Roushan N., Ebrahimi Daryani N., Azizi Z., Pournaghshband H., Niksirat A. Differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis using intestinal wall thickness of the colon: A Diagnostic accuracy study of endoscopic ultrasonography. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:57.

100. Rustemovic N., Cukovic-Cavka S., Brinar M., Radić D., Opacic M., Ostojic R., et al. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:113.
101. Sagami S., Kobayashi T., Aihara K., Umeda M., Morikubo H., Matsubayashi M., et al. Transperineal ultrasound predicts endoscopic and histological healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(12):1373–83.
102. Sarbagili-Shabat C., Weiner D., Wardi J., Abramas L., Yaakov M., Levine A. Moderate-to-severe Endoscopic Inflammation is Frequent After Clinical Remission in Pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(4):569–73.
103. Sasaki T., Kunisaki R., Kinoshita H., Yamamoto H., Kimura H., Hanzawa A., et al. Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(3):295–301.
104. Scarallo L., Maniscalco V., Paci M., Renzo S., Naldini S., Barp J., et al. Bowel Ultrasound Scan Predicts Corticosteroid Failure in Children With Acute Severe Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(1):46–51.
105. Schneider A.M., Weghuber D., Hetzer B., Entenmann A., Müller T., Zimmermann G., et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):140.
106. Schooler G.R., Hull N.C., Mavis A., Lee E.Y. MR Imaging Evaluation of Inflammatory Bowel Disease in Children: Where Are We Now in 2019. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019;27(2):291–300.
107. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–9.
108. Sempere G.A.J., Martinez Sanjuan V., Medina Chulia E., Benages A., Tome Toyosato A., Canelles P., и др. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(6):1829–35.
109. Singh N., Rabizadeh S., Jossen J., Pittman N., Check M., Hashemi G., et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel

Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2121–6.

110. Spiceland C.M., Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014–20.

111. Takaki Y., Mizuochi T., Eda K., Ishihara J., Yamashita Y. Laboratory values in Japanese children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatr Int.* 2019;61(7):720–5.

112. Takenaka K., Ohtsuka K., Fujii T., Negi M., Suzuki K., Shimizu H., et al. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2150–7.

113. Tibble J.A., Sigthorsson G., Bridger S., Fagerhol M.K., Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;119(1):15–22.

114. Timmer A., McDonald J.W.D., Macdonald J.K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000478.

115. Towbin A.J., Sullivan J., Denson L.A., Wallihan D.B., Podberesky D.J. CT and MR enterography in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Radiographics.* 2013;33(7):1843–60.

116. Tran D.Q., Rosen L., Kim R., Riether R.D., Stasik J.J., Khubchandani I.T. Actual colonoscopy: what are the risks of perforation? *Am Surg.* 2001;67(9):845–7; discussion 847-848.

117. Travis S.P.L., Schnell D., Krzeski P., Abreu M.T., Altman D.G., Colombel J.F., et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology.* 2013;145(5):987–95.

118. Turner D., Hyams J., Markowitz J., Lerer T., Mack D.R., Evans J., et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1218–23.

119. Turner D., Levine A., Escher J.C., Griffiths A.M., Russell R.K., Dignass A., et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based

- consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340–61.
120. Turner D., Mack D.R., Hyams J., LeLeiko N., Otley A., Markowitz J., et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2011 ;5(5):423–9.
121. Turner D., Otley A.R., Mack D., Hyams J., de Bruijne J., Uusoue K., et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423–32.
122. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D’Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A.M., et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–83.
123. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A.M., de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- An Evidence-based Guideline From European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257–91.
124. Van Assche G., Dignass A., Panes J., Beaugerie L., Karagiannis J., Allez M., et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7–27.
125. Vermeire S., Loftus E.V., Colombel J.F., Feagan B.G., Sandborn W.J., Sands B.E., et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):412–24.
126. Vuitton L., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F., Pariente B., Pineton de Chambrun G., Walsh A.J., et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):801–13.
127. van Wassenaeer E.A., de Voogd F.A.E., van Rijn R.R., van Der Lee J.H., Tabbers M.M., van Etten-Jamaludin F.S., et al. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound in Detecting Intestinal Inflammation in Paediatric IBD Patients-a Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2019;13(12):1501–9.

128. van Wassenaeer E.A., de Voogd F.A.E., van Rijn R.R., van der Lee J.H., Tabbers M.M., van Etten-Jamaludin F.S., et al. Bowel ultrasound measurements in healthy children - systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2020;50(4):501–8.
129. Wetwittayakhleng P., Lontai L., Gonczi L., Golovics P.A., Hahn G.D., Bessissow T., et al. Treatment Targets in Ulcerative Colitis: Is It Time for All In, including Histology? *J Clin Med.* 2021;10(23):5551.
130. Wilson D.C., Russell R.K.. Overview of paediatric IBD. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):344–8.
131. Xu M., Cen M., Chen X., Chen H., Liu X., Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6517549.
132. Zakeri N., Pollok R.C.G. Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2165–78.
133. Ziade F., Rungoe C., Kallemose T., Paerregaard A., Wewer A.V., Jakobsen C. Biochemical Markers, Genotype, and Inflammation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Study. *Dig Dis.* 2019;37(2):140–6.