

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЩИГОЛЕВА

Анастасия Евгеньевна

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА С ОЧЕНЬ
РАННИМ НАЧАЛОМ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Шумилов Пётр Валентинович

Москва, 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА С ОЧЕНЬ РАННИМ НАЧАЛОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Воспалительные заболевания кишечника	13
1.2. Эпидемиология.....	14
1.3. Генетическая структура ВЗК	15
1.4. Моногенные ВЗК-подобные заболевания	18
1.5 Полифакторные ВЗК с очень ранним началом	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1 Дизайн исследования	42
2.2 Характеристика детей.....	43
2.3 Методы обследования.....	45
2.4 Методы статистической обработки данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1 Клиническая характеристика обследованных детей	56
3.2 Данные анамнеза обследованных детей	58
3.3 Особенности ЯК с очень ранним началом	60
3.3.1 Особенности клинической картины ЯК с очень ранним началом.....	60
3.3.2 Лабораторные характеристики ЯК с очень ранним началом	64
3.3.3 Особенности эндоскопической картины ЯК с очень ранним началом	68
3.3.4 Особенности морфологической картины ЯК с очень ранним началом	72
3.3.5 Особенности терапии ЯК с очень ранним началом.....	73
3.4 Особенности БК с очень ранним началом.....	81
3.4.1 Особенности клинической картины БК с очень ранним началом	81
3.4.2. Лабораторные характеристики БК с очень ранним началом	85
3.4.3 Особенности эндоскопической картины БК с очень ранним началом.....	87
3.4.4 Особенности морфологической картины БК с очень ранним началом	92
3.4.5 Особенности терапии БК с очень ранним началом	94

3.5 Клиническая характеристика детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями	97
3.6 Молекулярно-генетическое исследование у детей с очень ранним началом ВЗК.....	104
3.7 Клинические примеры	111
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	124
4.1 Особенности ЯК с очень ранним началом	126
4.2 Особенности БК с очень ранним началом	132
4.3. Особенности моногенных ВЗК-подобных заболеваний	140
ГЛАВА 5. Алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом	147
ВЫВОДЫ	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	154
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	1899
Приложение 1	1899
Приложение 2	1977
Приложение 3	201

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неклассифицируемый колит (НК), – иммуноопосредованные заболевания, характеризующиеся хроническим рецидивирующим воспалительным процессом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

ВЗК могут манифестировать в любом возрасте, при этом возраст начала заболевания влияет на особенности клинической картины и характер течения заболевания (Duricova D. et al., 2014; Hwang S. et al., 2017).

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается быстрый рост заболеваемости и распространенности ВЗК у детей (Benchimol E. et al., 2011; Sýkora J. et al., 2018), в частности в группе детей до 6 лет (Henderson P. et al., 2012; El Mouzan M. et al., 2014; Benchimol E. et al., 2017). На сегодняшний день до 6 лет манифестируют 4-34% случаев от всех педиатрических ВЗК (Aloi M. et al., 2014; Bequet E. et al., 2017). Заболеваемость ВЗК у детей до 6 лет составляет 0,4 на 100 000, из них БК – 0,25 на 100 000, ЯК – 0,12 на 100 000, НК – 0,03 на 100 000 (Bequet E. et al., 2017).

В 2014 г. Uhlig H., Kelsen J. и другими авторами было предложено дополнить классификацию ВЗК по возрасту и выделить группу ВЗК с очень ранним началом, в которую включаются все дети с манифестацией ВЗК до 6 лет.

Выделение группы ВЗК с очень ранним началом обусловлено характерной особенностью - преимущественно тотальным поражением толстой кишки как при ЯК, так и при БК, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики между двумя нозологиями. Другой причиной является высокая частота встречаемости моногенных ВЗК-подобных заболеваний, составляющая по разным данным 7,8-30% (Kelsen J. et al., 2019; Kammermeier J. et al., 2017). На современном этапе описано более 60 генов, мутации в которых ассоциированы с

ВЗК-подобным фенотипом (Uhlig H. et al., 2014; Muise A. et al., 2019). Большинство моногенных ВЗК-подобных заболеваний представлены первичными иммунодефицитами (ПИД) и требуют специфической терапии, а для ряда нозологий трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет не только скорректировать иммунологический дефект, но и достигнуть клинико-эндоскопической ремиссии колита (Chellapandian D. et al., 2016). Но, так как ВЗК в рамках моногенного заболевания почти всегда протекает аналогично полифакторному ВЗК, и может являться единственным проявлением моногенного заболевания на момент обращения к врачу (Tegtmeyer D. et al., 2017), постановка диагноза нередко занимает годы.

ВЗК с очень ранним началом, учитывая относительно низкую частоту встречаемости данной патологии, остаются малоизученной проблемой. В литературе представлено небольшое количество исследований, посвященных ВЗК с очень ранним началом, а данные их противоречивы. Ряд авторов утверждает, что раннее начало ВЗК ассоциировано с тяжелым течением заболевания (Kelsen J. et al., 2015), в то же время другие авторы опровергают эти данные (Oliva-Hemker M. et al., 2015). Нет унифицированного подхода к терапии, а ряд ключевых препаратов не зарегистрирован для применения у детей до 6 лет (препараты месалазина, сульфасалазин, препараты биологической терапии). Практически отсутствует информация относительно хирургического лечения ВЗК в данной возрастной группе (Dore M. et al., 2018; Rialon K. et al., 2018).

Таким образом, изучение особенностей ВЗК с очень ранним началом, а также моногенных ВЗК-подобных заболеваний, является первоочередной задачей для оптимизации диагностики, дифференциального диагноза и эффективной терапии.

Степень разработанности темы

Особенности ВЗК с очень ранним началом остаются малоизученной проблемой в странах Европы и Северной Америки, с 2002 по 2019 гг. выполнено всего 12 исследований, большинство из них включало менее 100 детей. Результаты исследований носят противоречивый характер. По данным Kelsen J et al. (2019) и Bequet E. et al. (2017) в структуре ВЗК с очень ранним началом преобладает БК (56.3% и 60% соответственно), в то время как Aloï M. et al. (2014) и Oliva-Hemker M. et al. (2015) отмечают преобладание ЯК (62% и 46,4% соответственно). Частота встречаемости моногенных ВЗК-подобных заболеваний изучена только в 3 исследованиях (Kelsen J. et al., 2019, Fang Y. Et al., 2018, Kammermeier J. et al, 2017) согласно которым составляет от 4,4% до 31%.

Нет единого мнения о тяжести течения ВЗК с очень ранним началом. Kelsen J. et al. (2019) и Kammermeier J. et al. (2017) считают, что раннее начало ВЗК ассоциировано с тяжелым течением, но в работе Oliva-Hemker M. et al. (2015) показано, что 45,8% детей с очень ранним началом БК имеют легкое течение, а тяжесть ЯК не отличается от группы сравнения.

Особенностям клинической картины БК с очень ранним началом было посвящено только 1 исследование (Gupta N. et al., 2008). Клинические особенности ЯК с очень ранним началом не описаны.

Отсутствует унифицированный подход к лечению ВЗК с очень ранним началом. Возрастные особенности терапии рассматриваются только в работах Aloï M. et al. (2014) и Kelsen J. et al. (2019). В частности, мало изучено применение антицитокиновой терапии, официально зарегистрированной для применения у детей старше 6 лет. Только 3 ретроспективных исследования, включившие 16-40 детей (Kelsen J. et al., 2014, Bramuzzo M. et al., 2019, Takeuchi I., 2020) посвящены этой проблеме.

В России проблема ВЗК с очень ранним началом не изучена, публикации по данной теме отсутствуют. Вышесказанное определило цель настоящего исследования и подчеркивает необходимость его проведения.

Цель исследования

Оптимизировать лечебно-диагностическую тактику у детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника на основании клинικο-генетических особенностей течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом у детей по данным отделения гастроэнтерологии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России за период с 2000 по 2020 гг.

2. Провести молекулярно-генетическое обследование детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника и определить долю моногенных ВЗК-подобных заболеваний в исследуемой когорте.

3. Изучить клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические особенности течения болезни Крона и язвенного колита с очень ранним началом у детей. Выявить специфические особенности клинической картины моногенных ВЗК-подобных заболеваний у детей исследуемой группы.

4. Оценить эффективность и безопасность терапии воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом у детей исследуемой группы.

5. Разработать алгоритм тактики ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с очень ранним началом.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале проведен сравнительный анализ анамнестических данных, клинической картины, лабораторно-инструментальных характеристик и ответа на терапию ЯК и БК с очень ранним и ранним началом. В исследовании показано, что в структуре ВЗК с

очень ранним началом преобладает ЯК (71,1%), доля БК составляет 22,2%, доля моногенных ВЗК-подобных заболеваний - 6,7%. Показано, что моногенные ВЗК-подобные заболевания представлены ПИД, среди которых 33,3% составляет Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (XLP2). В исследовании продемонстрировано, что все ПИД, манифестировавшие с ВЗК-подобной клиникой, за исключением XLP2, имели отягощенный инфекционный анамнез и лимфопролиферацию (спленомегалия, лимфаденопатия).

Показано, что в 71% случаев ЯК с очень ранним началом на момент дебюта имеет низкую активность ($p=0,002$), а активность БК с очень ранним началом низкая в 57% случаев, что соответствует БК с началом после 6 лет. Доказано, что клинические симптомы ЯК с очень ранним началом не отличаются от ЯК с манифестацией после 6 лет, в то время как для БК с очень ранним началом характерны диарея (67%) и кровь в стуле (63%, $p=0,04$), а боль в животе наблюдается реже (53%, $p=0,005$).

Показано, что для ЯК с очень ранним началом характерно тотальное поражение толстой кишки (84%, $p=0,001$), а для БК с очень ранним началом – изолированное поражение толстой кишки (53%, $p=0,037$). Также показано, что при гистологическом исследовании для БК с очень ранним началом характерен непрерывный характер воспалительного инфильтрата (93%, $p<0,005$), что затрудняет дифференциальную диагностику с ЯК.

Продemonстрирована безопасность применения антицитокиновой терапии у детей в возрасте до 6 лет.

Впервые в Российской Федерации детям с очень ранним началом ВЗК проведено молекулярно-генетическое исследование - панель таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» - показавшее низкую диагностическую ценность (1,7%).

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании показано, что при очень раннем начале ЯК и БК имеют похожую клиническую и эндоскопическую картину, что затрудняет проведение дифференциального диагноза: тотальное поражение толстой кишки при ЯК с очень ранним началом наблюдается в 84% случаев, при БК с очень ранним началом в 60% случаев.

Доказано, что исследование фекального кальпротектина эффективно как метод скрининговой диагностики ВЗК: в 80% случаев при очень раннем начале ВЗК его уровень превышал 250 мкг/г. Доказана низкая информативность исследования антинейтрофильных антител (ANCA): положительный результат наблюдается в 26% случаев при ЯК и в 13% при БК с очень ранним началом, что не позволяет использовать его как метод дифференциальной диагностики.

Продемонстрировано, что гормонозависимость при очень раннем начале ВЗК развивается в 60% случаев, а гормонорезистентность в 6% случаев при ЯК и 21% случаев при БК с очень ранним началом, то есть существует потребность в более широком применении антицитокиновой терапии. Показано, что применение препаратов биологической терапии ингибиторов фактора некроза опухоли α (ингибиторов ФНО) у детей младше 6 лет безопасно и эффективно.

Показано, что наличиеотягощенного инфекционного анамнеза, лимфопролиферации, эскалация тяжести колита на фоне адекватной терапии у детей с очень ранним началом ВЗК являются показаниями к проведению молекулярно-генетического исследования – панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты».

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе отделения гастроэнтерологии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2017 по 2020 гг. Набор детей проводился как ретроспективно, так и проспективно. В исследования было

включено 135 детей с манифестацией ВЗК до 6 лет включительно, группу сравнения составили 128 детей с манифестацией ВЗК после 6 лет. Для изучения особенностей ВЗК с очень ранним началом был проведен сравнительный анализ данных анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования, ответа на терапию с помощью статистических методов. 60 проспективно включенным детям с очень ранним началом ВЗК было проведено таргетное секвенирование методом секвенирования нового поколения (панель «Первичные иммунодефициты»). Выявленные генетические варианты, вероятно имеющие отношение к фенотипу, были подтверждены функциональными тестами методом проточной цитометрии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В исследуемой группе детей с воспалительными заболеваниями кишечника с очень ранним началом моногенные ВЗК-подобные заболевания не превышают 6,7%, наиболее часто встречается XLP2.
2. Дифференциальная диагностика ЯК и БК с очень ранним началом затруднена ввиду схожей клинической картины и преимущественной локализации в виде тотального поражения толстой кишки при обеих нозологиях.
3. В группе с очень ранним началом ВЗК преобладают дети с низкой активностью заболевания.
4. Среди детей с очень ранним началом ВЗК высок процент гормонозависимости и гормонорезистентности, но имеет место позднее назначение антицитокиновой терапии. Необходимо более широкое применение ингибиторов ФНО, учитывая хороший профиль безопасности.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством детей, включенных в исследование, использованием

актуальных методик исследования и современных методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на конференциях: XVI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием, 2017 г.; Общероссийская конференция с международным участием «FLORES VITAE. Неонатология и педиатрия раннего возраста», 2018 г.; III Московский Городской Съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии», 2019 г., XXVI Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2019 г., V Московский Городской Съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии», 2019 г., постерной сессии 15th Congress of European Crohn's and Colitis organization (ECCO), 2020 г., Вена; XVI Российская гастронеделя, 2020 г.; XXVII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2020 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в клиническую работу отделения гастроэнтерологии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также используются для обучения студентов, ординаторов и слушателей сертификационных курсов на кафедре госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно п.6. - внутренние болезни у детей.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенезу, генетике, клинических и лабораторно-инструментальных особенностей ВЗК у детей, в частности ВЗК с очень ранним началом и моногенных ВЗК-подобных заболеваний. Разработан дизайн исследования, создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных. Проведены ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное исследование согласно намеченному плану обследования и динамическое наблюдение за детьми. Выполнен анализ полученных данных, сформированы выводы и практические рекомендации. Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, проспективно включенных в настоящее исследование.

Публикации

По теме исследования опубликовано 4 печатные работы, из которых 3 статьи опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ (Журнал Вопросы детской диетологии индексируется в международной базе данных Scopus, quartile 3), 1 тезис – в материалах международного конгресса (Journal of Crohn's and Colitis, Supplement).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 210 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, приложения. Работа проиллюстрирована 34 рисунками и 27 таблицами. Список литературы содержит 328 источника, из которых 7 отечественных и 321 зарубежный.

ГЛАВА 1. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА С ОЧЕНЬ РАННИМ НАЧАЛОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующихся хроническим рецидивирующим течением, к которым относятся болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неклассифицируемый колит (НК). ВЗК могут манифестировать в любом возрасте, при этом возраст начала заболевания влияет как на особенности клинической картины, так и характер течения заболевания [92, 238, 134]. В последнее десятилетие наметилась тенденция к омоложению возраста начала ВЗК, а накопление данных об особенностях течения заболевания у детей разных возрастов дало повод для пересмотра существующей классификации ВЗК и добавления возрастных критериев [178, 35].

Впервые пункт «возраст диагноза» был расширен двумя дополнительными возрастными категориями (до 10 лет и 10-17 лет) при пересмотре Монреальской классификации ВЗК в 2009 г. (Парижская классификация ВЗК) [178].

На сегодняшний день предлагается также выделять следующие возрастные категории в зависимости от возраста начала заболевания [301, 276]: ВЗК с неонатальным началом (до 1 месяца жизни), ВЗК с инфантильным началом (с 1 месяца до 2 лет), ВЗК с очень ранним началом (до 5-6 лет). Такое разделение обусловлено особенностями клинической картины и генетическими характеристиками каждой возрастной группы, которые стали известны благодаря накоплению данных педиатрическими регистрами, а также прогрессу молекулярно-генетической диагностики [151, 223, 156]. Возрастная граница для ВЗК с очень ранним началом различна у разных авторов, наиболее часто в группу включаются дети с началом заболевания до 6 лет [195, 225, 193, 301, 38].

1.2. Эпидемиология

Начиная с 1990-го года заболеваемость ВЗК среди взрослого населения развитых стран вышла на уровень плато - распространённость ВЗК в США, Канаде, Австралии, странах Западной Европы и Скандинавии составляет 0,5% от населения [206]. Одновременно зафиксирована тенденция к росту заболеваемости ВЗК в развивающихся странах Южной Америки, Азии и Африки, где традиционно наблюдался низкий ее уровень [148, 216, 149, 307, 215].

Заболеваемость ВЗК среди детского населения продолжает расти как в странах Северной Америки и Западной Европы [61, 9, 201], так и в странах Азии [127], Африки [16], Среднего Востока [18, 207] и Латинской Америки [309] и странах Восточной Европы (Словения [304], Венгрия [210, 188], Чехия [261]). Так, во Франции с 1988 по 2011 гг. заболеваемость БК у детей выросла с 2,1 до 4,7 на 100 000 детей, а ЖК с 0,8 до 2,1 на 100 000 детей [33], в Финляндии - с 7 до 23 на 100 000 детей [310]. В Канаде, где традиционно высока частота ВЗК, в последние 10 лет наметилась тенденция к стабилизации заболеваемости (9,68 на 100 000 детей), однако продолжается рост распространенности, выросшей с 2000 по 2008 гг. с 38,2 до 46,2 на 100 000 детей [35].

В последнее десятилетие наблюдается омоложение возраста начала ВЗК. Так, в Канаде заболеваемость ВЗК у детей до 6 лет выросла с 1,2 до 2,3 на 100 000 за период с 1994 по 2009 гг. [35]. Эпидемиологические данные по ВЗК у детей в Российской Федерации отсутствуют, однако, согласно Крупининой и соавт., в г. Санкт-Петербург также отмечается рост заболеваемости и омоложение возраста начала [5].

ВЗК с очень ранним началом составляют 4-34% случаев от всех педиатрических ВЗК [125, 19, 37, 60, 38], манифестация ВЗК до 1 года - 1% случаев [269]. Заболеваемость ВЗК с очень ранним началом по данным канадских и французских регистров составляет 0,4 на 100 000 [36], из них БК – 0,25 на 100 000, ЖК – 0,12 на 100 000, НК – 0,03 на 100 000 [38].

Литературные данные о соотношении полов в данной возрастной группе

противоречивы: одни исследователи отмечают незначительное преобладание мальчиков – 52% [38], в то время как другие выделяют выраженное преобладание мужского пола 2,18:1 [102].

Структура ВЗК с очень ранним началом также имеет особенности: у детей с манифестацией ВЗК до 6 лет может преобладать как ЯК [35, 72] так БК [38], однако при манифестации ВЗК до 2 лет преобладает БК [146, 102].

У детей с очень ранним началом ВЗК затруднена дифференциальная диагностика ЯК и БК, что подтверждается более высоким процентом НК (23%) [195] по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми (12,7% и 6% соответственно) [228] и процентом смены первичного диагноза при катамнестическом наблюдении (16.2%) [37, 60].

1.3. Генетическая структура ВЗК

Патогенез ВЗК изучен недостаточно, однако на сегодняшний день доказана полифакторная природа заболевания [300], подразумевающая возникновение воспалительного процесса у человека, генетически предрасположенного к формированию дефектного иммунного ответа на стимуляцию со стороны микрофлоры кишечника под воздействием триггерного фактора [238, 321].

ВЗК относятся к полигенным заболеваниям, т.к. в их патогенезе задействован комплекс генов, участвующих в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Прогресс в понимании роли генетики в патогенезе ВЗК стал возможен с усовершенствованием и удешевлением технологий секвенирования генома [205]. Исследования по полногеномному поиску ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWAS), включившие тысячи пациентов с ВЗК, позволили выявить более 240 локусов, ассоциированных с развитием ВЗК, большинство из которых являются общими для БК и ЯК [167, 189, 205, 308]. В настоящий момент GWAS направлены на поиск однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с развитием ВЗК. Ассоциация ЯК с локусом, находящимся на

коротком плече 1-й хромосомы (1p36) была выявлена в 2002 г. [67], а спустя 7 лет стала возможна идентификация причинных полиморфизмов [275].

Было доказано, что гены, полиморфизмы в которых достоверно повышают риск ВЗК, задействованы в механизмах врожденного (*NOD2*, *ATG16L1*, *TYK2*, *CARD9*) и приобретенного (*IL23R*, *IL12B*) иммунитета. Полиморфизмы обнаружены в генах, регулирующих функции Т-лимфоцитов (*ADA*, *CD40*, *TAP1*, *TAP2*, *NBN*, *BLM*, *DNMT3B*) и их отдельных субпопуляций - Th17, продуцирующих ИЛ-17 (*STAT3*), клеток памяти (*SP110*) или регуляторных Т-клеток (*STAT5B*) [143]. Такие гены как *ADA*, *CD40*, *TAP1*, *TAP2*, *NBN*, *BLM*, *DNMT3B*, *STAT3*, *IL10*, *SP110*, и *STAT5B* ассоциированы как с предрасположенностью к ВЗК, так и с развитием первичного иммунодефицита (ПИД), что подтверждает важность иммунного звена в патогенезе заболевания [147]. Некоторые исследователи утверждают, что у детей с очень ранним началом ВЗК полиморфизмы в генах, ассоциированных с ПИД, встречаются достоверно чаще, чем у детей с поздним началом ВЗК [301, 153].

Невозможно однозначно сказать, существует ли достоверная связь между определенными полиморфизмами и риском развития ВЗК в раннем возрасте: большинство современных исследований указывает на отсутствие генетических различий с взрослой когортой пациентов [163, 100, 78, 70, 267]. Но нельзя исключить, что характерные полиморфизмы могли быть пропущены из-за низкой частоты встречаемости и меньшего количества детей, участвовавших в GWAS, так как при полногеномном поиске ассоциаций отбираются локусы, имеющие статистическую значимость более 5% [219].

Ассоциация полиморфизмов в гене *NOD2* с предрасположенностью к БК имеет наибольшую доказательную базу [272]. Ген *NOD2* (ранее *CARD15*) кодирует белок NOD2, принадлежащий к группе внутриклеточных микробных сенсоров. Ведущая функция NOD2 заключается в поддержании иммунного гомеостаза в слизистой оболочке кишки [199, 316, 211, 214].

Полиморфизмы гена *NOD2* являются основным фактором риска БК, как для взрослых, так и для детей европеоидной расы: риск заболевания возрастает в 2-4

раза при наличии одного из 3 главных полиморфизмов (R702W, G908R, L1007Pfs) в гетерозиготном состоянии и в 40 раз при наличии указанных полиморфизмов в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [131, 7]. Всего главные полиморфизмы *NOD2* присутствуют у 10-30% детей с БК, относящихся к европеоидной расе [244, 316]. Для ЯК наличие полиморфизмов не увеличивает риск заболевания, однако, может быть ассоциировано с более тяжелым течением [106] или развитием пушита – воспаления тонкокишечного резервуара, формируемого после колэктомии [297]. У детей описана корреляция между наличием основных мутаций *NOD2* и рефрактерным течением БК [227]. Частота встречаемости главных полиморфизмов *NOD2* в когорте детей с очень ранним началом не изучена.

В исследовании Dhillon et al., включавшем 122 ребенка с очень ранней манифестацией ВЗК, была продемонстрирована связь между возрастом начала и наличием полиморфизмов в генах NOX2-содержащего НАДФН-оксидазного комплекса. В 34% случаев выявлялись гетерозиготные полиморфизмы в генах, кодирующих компоненты комплекса: *CYBA* (rs72550704), *NCF1* (rs13447), *NCF2* (rs147415774, rs17849502, rs35012521), *RAC1* (rs35761891, rs10951982), *NCF4* (rs18813313), *RAC2* (rs1476002) [209, 87]. Однако дети, принявшие участие в данном исследовании, не имели признаков хронической гранулематозной болезни (ХГБ), а оксидазная активность нейтрофилов находилась в пределах нормы.

Несмотря на достигнутый прогресс в понимании роли генетики в развитии ВЗК было показано, что большинство полиморфизмов повышают риск развития ВЗК лишь в 1,1-1,3 раз [143]. Считается, что у детей с очень ранним началом ВЗК влияние генетических факторов может быть более выраженным учитывая короткое время экспозиции к триггерным факторам окружающей среды, [299], отмечается высокий процент случаев ВЗК среди родственников первого порядка [195, 125, 244, 41], часто встречаются моногенные ВЗК-подобные заболевания, их частота составляет 7,8-31% [299, 145, 277, 75]. В литературе также представлено противоположное мнение, согласно которому генетический риск у детей с очень ранним началом ВЗК не отличается от такового у взрослых с ВЗК [262].

1.4. Моногенные ВЗК-подобные заболевания

Моногенные ВЗК-подобные заболевания – относительно недавно описанная гетерогенная группа заболеваний, которая включает заболевания, возникающие в результате мутации одного конкретного гена и приводящие к развитию симптомокомплекса, включающего ВЗК-подобный колит [299]. Для данной патологии характерен менделевский характер наследования, аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный, но описаны и случаи соматического мозаицизма [262]. Частота встречаемости моногенных ВЗК-подобных заболеваний у детей с началом ВЗК до 6 лет составляет 7,8%, при дебюте ВЗК до 2 лет она может достигать 31% [146], а при дебюте ВЗК после 6 лет - только 2,3% [75]. Частота встречаемости моногенных ВЗК-подобных заболеваний в российской популяции не изучена, однако, опираясь на мировые данные, нельзя исключить гиподиагностику данной патологии.

На сегодняшний день известно более 60 генов, мутации в которых приводят к ВЗК-подобному фенотипу (Приложение 1, Таблица 1). Все моногенные ВЗК-подобные заболевания можно условно разделить на две главные группы [208]: первичные иммунодефициты (ПИД) - дефекты врожденного и приобретенного иммунитета; дефекты эпителиального барьера.

Первоочередный интерес для клинициста представляет группа ПИД, т.к. лечение данной патологии может отличаться от терапии ВЗК. Для ряда нозологий разработаны протоколы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая позволяет не только скорректировать иммунологический дефект, но и достигнуть клинико-эндоскопической ремиссии колита [64]. Для врожденных дефектов эпителиального барьера эффективных методов лечения пока не разработано [176].

Большинство моногенных ВЗК-подобных заболеваний манифестирует до 2 лет [299, 146], но возможна и поздняя манифестация, в группе преобладают мальчики, т.к. часть нозологий имеет Х-сцепленное наследование [102]. Наблюдается плохой прогноз с высокой инвалидизацией и смертностью [157].

Ранняя диагностика моногенного ВЗК-подобного заболевания позволяет:

- Провести ТГСК до развития осложнений (например, при X-сцепленном лимфопролиферативном синдроме 2-го типа (XLP2) [222], дефектах сигнального пути интерлейкина-10 (ИЛ-10) [327], ХГБ [200].
- Назначить таргетную терапию (дефицит LRBA [158], семейная средиземноморская лихорадка [247], дефицит мевалонат-киназы [260] и др.).
- Избежать назначения курсов дорогостоящей терапии, неэффективной для данных нозологий.
- Избежать инвалидизирующих операций (колэктомии, сегментарные резекции кишки).

Наиболее часто встречающимися моногенными ВЗК-подобными заболеваниями, для которых характерна ВЗК-подобная клиническая картина в дебюте заболевания, являются XLP2 и дефекты сигнального пути ИЛ-10.

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (XLP2 или дефицит XIAP) –ПИД, возникающий в результате мутации гена *XIAP/BIRC4*, кодирующего Х-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP), который находится на длинном плече Х-хромосомы. Учитывая Х-сцепленный тип наследования, болеют в первую очередь мальчики, но в литературе описанные единичные случаи XLP2 у девочек [317]. Частота встречаемости XLP2 составляет менее 1 случая на 1 000 000 мужчин, ВЗК у данных детей имеет место в 26% случаев [168].

Генез колита при XLP2 изучен недостаточно. Известно, что XIAP участвует в регуляции механизмов врожденного иммунитета, в частности в функционировании сигнального пути NOD2 и формировании инфламмосомы [129], а также в регулировании функции регуляторных Т-лимфоцитов [128].

Характерными симптомами XLP2 являются: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) (54%), спленомегалия (57%) и БК (26%). ГЛГ - жизнеугрожающее состояние, которое проявляется гиперпродукцией

провоспалительных цитокинов активированными лимфоцитами и макрофагами. ГЛГ в 60% случаев провоцируется Эбштейн-Барр вирусной инфекцией (EBV) [168]. Нередко классическая триада симптомов отсутствует и БК становится единственным проявлением заболевания [320]. БК в рамках XLR2 эндоскопически и гистологически не различается с полигенной БК, в 7% случаев могут присутствовать характерные для ВЗК экстраинтестинальные проявления – артрит, абсцессы кожи, узловатая эритема, интерстициальный нефрит [15]. Реже XLR2 проявляется как целиакоподобный энтерит [320]. Для БК в рамках XLR2 характерны раннее начало, тяжелое резистентное течение, в 10% заканчивающееся летальным исходом, и перианальное поражение [15, 14]. Наличие БК у детей с XLR2 является показанием к проведению ТГСК, которая позволяет достичь глубокой ремиссии колита [291, 222, 230, 174].

Дефекты сигнального пути ИЛ-10

К дефектам сигнального пути ИЛ-10 относятся дефицит ИЛ-10 или дефицит его рецепторов, возникающие в результате мутации генов *IL10* и *IL10RA* или *IL10B* соответственно [110]. ИЛ-10 является ключевым противовоспалительным цитокином, роль которого заключается в предотвращении повреждения собственных тканей во время иммунного ответа [265]. Дефект пути ИЛ-10 приводит к гиперактивации иммунной системы и развитию патологического воспаления в кишечнике [130]. Заболевание входит в группу ПИД и встречается преимущественно в странах Азии и арабских странах, в литературе описано более 60 случаев [327, 322]. Характер наследования – аутосомно-рецессивный [265], также описаны случаи болезни у компаунд-гетерозигот [196, 271].

ВЗК-подобная клиническая картина развивается у 100% детей с дефектами сигнального пути ИЛ-10 [159] и включает диарею, кровь в стуле, потерю веса, отставание в физическом развитии и тяжелое перианальное поражение (параректальные свищи, абсцессы и трещины) [265, 327]. Дети резистентны к стандартной терапии ВЗК. Единственным патогенетическим методом лечения на сегодняшний день является аллогенная ТГСК [159, 98, 327].

Нередко диагностика моногенного ВЗК-подобного заболевания затруднена и занимает несколько лет. Задержка обусловлена низкой частотой встречаемости (большая часть заболеваний относится к орфанным) и гетерогенной клинической картиной [173]. Для части детей с моногенным заболеванием колит может стать единственной жалобой на момент обращения к врачу [301].

ВЗК в рамках моногенного заболевания почти всегда протекает аналогично полифакторному ВЗК, не имея характерных эндоскопических или гистологических особенностей [288]. В большинстве случаев клиничко-эндоскопическая картина соответствует НК с тотальным поражением толстой кишки или тяжелому ЯК, часто присутствует тяжелое перианальное поражение, экстраинтестинальные проявления, грубая задержка физического развития [152, 173]. Однако, колит в рамках моногенного заболевания отличается тяжестью течения и резистентностью к стандартной иммуносупрессивной терапии ВЗК (преднизолон, биологическая терапия) [99].

По данным литературы, можно выделить следующие характеристики, позволяющие клиницисту заподозрить моногенную причину ВЗК [301, 173]:

- Семейный анамнез (родственный брак, случаи смерти детей в семье).
- Инфекционный анамнез (тяжелые или рецидивирующие инфекции).
- Начало в первые 6 месяцев жизни (особенно на 1 месяце жизни).
- Тяжелое течение заболевания.
- Выраженная задержка физического развития.
- Раннее формирование перианального поражения.
- Отсутствие ответа на стандартную терапию ВЗК.
- Наличие экстраинтестинальных проявлений.
- Наличие других аутоиммунных заболеваний.
- Атрезии кишечника.
- Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в анамнезе.
- Эпизоды фебрильной лихорадки.
- Лимфопролиферация (лимфоаденопатия, спленомегалия).

- Раннее развитие опухолей (лимфомы, тератомы и др.).
- Аномалии кожи и волос.

Дети с подозрением на моногенное заболевание требуют мультидисциплинарного подхода, включающего иммунологическое обследование с определением уровня сывороточных иммуноглобулинов и исследованием иммунограммы [301, 156]. Для детей с ранней манифестацией БК рекомендовано проведение функциональных тестов, которые также доступны в Российской Федерации:

- Скрининг хронической гранулематозной болезни (ХГБ) - оценка функциональной активности нейтрофилов (BURST-тест) методом хемилюминесценции (гистохимического восстановления нитросинего тетразолия (НСТ)) или методом проточной цитометрии с использованием дигидрородамина-123 (ДГР) [319]. Последний метод обладает большей чувствительностью и позволяет выявлять носителей в случае X-сцепленной формы ХГБ [97].
- Скрининг XLP2: определение экспрессии внутриклеточного белка XIAP Т-лимфоцитами и NK-клетками методом проточной цитометрии. Чувствительность и специфичность метода составляют 95% и 61-75% (в зависимости от оператора). Метод имеет отрицательную прогностическую ценность 98%, т.е. ложно-отрицательные результаты наблюдаются лишь в 2% случаев [23, 6].

Преимущество функциональных тестов состоит в невысокой стоимости и скорости исполнения, поэтому их можно использовать как первый этап диагностики моногенного заболевания, вторым этапом является генетическая верификация диагноза. Установление формы моногенного дефекта в 92% случаев приводит к изменению тактики лечения [173].

Для верификации диагноза могут применяться методы, представленные в Таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов молекулярно-генетической диагностики

Метод	Автоматическое секвенирование	Полноэкзомное секвенирование	Панель таргетного секвенирования
Количество генов	1	22 000	Различное
Качество покрытия	Высокое	Неравномерное	Высокое
Производительность	25-30 дней	35-90 дней	35 дней
Стоимость	22000 - 68000 рублей (в зависимости от гена)	60 000 рублей	35 000 рублей

Секвенирование конкретного гена методом автоматического секвенирования имеет ограниченное применение из-за высокой стоимости и низкой скорости исполнения. Выбор данного метода целесообразен в случае характерной клинической картины или положительного результата функционального теста (например, при диагностике XLP2 или ХГБ) [173]. Полноэкзомное секвенирование методом нового поколения (англ. next-generation sequencing, NGS): позволяет секвенировать всю кодирующую последовательность ДНК, но имеет высокую стоимость и длительное исполнение [318]. Панели таргетного секвенирования методом NGS являются методом выбора при диагностике ПИД [63], т.к. позволяют в относительно короткий срок секвенировать множество генов, включенных в панель [47].

Полногеномное секвенирование применяется преимущественно в научных целях ввиду сложности интерпретации полученных данных [318].

Несмотря на высокую частоту моногенных ВЗК-подобных заболеваний в когорте детей с очень ранним началом ВЗК, большинство имеют полифакторную природу заболевания [75, 262].

1.5 Полифакторные ВЗК с очень ранним началом

В обзорах педиатрических ВЗК нередко опускаются возрастные особенности клинической картины. Всего в литературе представлено 14 исследований, прицельно рассматривающих характер клинической картины ВЗК с очень ранней манифестацией (Таблица 2):

Таблица 2. Характеристика исследований ВЗК с очень ранним началом

Автор, год публикации	Количество детей, включенных в исследование	Возраст детей, включенных в исследование	Сравнение клинической картины	ПИД, %
Mamula et al., 2002 [195]	82	<5 лет	Нет	-
Paul et al., 2006 [225]	50	≤5 лет	Да	-
Ruemmele et al., 2006 [244]	10	<1 года	Нет	-
Gupta et al., 2008 [120]	98	≤5 лет	Да	-
Maisawa et al., 2012 [193]	71	<8 лет	Нет	-
Aloi et al., 2014 [19]	54	≤5 лет	Да	-
Ledder et al., 2014 [170]	30	<6 лет	Да	-
Olivia-Hemker et al., 2015 [220]	112	≥1 года, ≤5 лет	Да	-
Al-Hussani et al., 2016 [17]	76	<6 лет	Да	-
Bequet et al., 2017 [38]	42	<6 лет	Да	-
Dore et al., 2017 [88]	19	≤5 лет	Нет	-
Kammermeier et al., 2017[146]	62	<2 лет	Нет	31%
Fang et al., 2018[102]	54	≤ 6 лет	Нет	16,7%
Kelsen et al., 2019[152]	229	<6 лет	Да	4,4%

Болезнь Крона

БК характеризуется трансмуральным воспалением и может поражать ЖКТ на любом уровне - от ротовой полости до ануса, поэтому клиническая картина зависит от локализации патологического процесса [164, 253, 117, 115].

Основными симптомами БК у детей являются боли в животе (67-72%),

диарея (30-56%), потеря веса (55-58%), слабость (13-27%), кровь в стуле (43-22%), тошнота и рвота (6%), перианальное поражение (7-28%). Задержка роста наблюдается в 10-40% случаев [179].

У детей с очень ранним началом БК изолированное поражение толстой кишки составляет 39,6%, у детей 6-10 лет - 25,3%, у детей старше 10 лет – 22,3% [19, 220]. Клиническая картина БК с очень ранним началом часто аналогична ЯК [125, 220, 152]: преобладает диарея (35-76%) с примесью крови (68-81%), боль в животе встречается реже (29-48%) [120, 170, 38]. Vequet E. et al. отмечает, что потеря веса в данной группе наблюдается в 20% случаев, а при манифестации БК после 6 лет – в 56% случаев [38]. Задержка физического развития встречается с сопоставимой частотой (29%) [195]. Частота перианального поражения в данной группе детально не исследована: есть данные, что она ниже или такая же, как у детей с началом ВЗК после 6 лет и подростков [19, 220, 10, 152].

Характер течения БК также имеет особенности: при манифестации БК до 6 лет реже, чем при манифестации после 6 лет, встречается формирование стриктур и внутрибрюшного инфильтрата, в 13% и 22% случаев соответственно [38]. При катамнестическом наблюдении локализация и характер БК у детей младшего возраста могут изменяться, возможно распространение патологического процесса с вовлечением новых отделов [8, 234].

Согласно современным литературным данным, у половины детей с очень ранним началом БК на момент постановки диагноза наблюдается низкая активность заболевания [220]. В ранее опубликованных обзорах приводились данные о более агрессивном течении БК с очень ранним началом, что может быть объяснено включением в исследования детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями [244, 169, 193].

Язвенный колит

Клиническая картина ЯК с очень ранним началом не имеет значительных отличий от таковой при более поздней манифестации [117, 19, 220], хотя, в отличие от БК, непосредственного сравнения фенотипов ЯК в различных

возрастных группах не проводилось. Основными симптомами ЯК у детей являются диарея (98-74%) и примесь крови в стуле (83-84%), боль в животе встречается в 43-72% случаев и, как правило, ассоциирована с дефекацией [164, 253, 117]. Потеря веса встречается в 38-31% случаев, задержка физического развития встречается редко [117].

Для ЯК с очень ранним началом характерным симптомом является диарея с кровью (81%) и слизью (40%), но реже отмечаются боли в животе, что может быть связано с трудностью объективной оценки болевого синдрома и локализации боли у детей раннего возраста [170, 220, 38].

Литературные данные относительно распространенности поражения при очень раннем начале ЯК противоречивы. Согласно одним исследованиям частота встречаемости панколита в данной группе не отличается от других возрастных групп [195, 225, 82, 17], но другие исследования показывают преобладание тотального поражения толстой кишки, достигающего 62-80% против 38% при манифестации ЯК после 6 лет [125, 187, 19, 220].

Манифестация ЯК у большинства детей до 6 лет начинается со средне-тяжелой или тяжелой атаки колита, что объясняется распространенностью поражения [170, 220].

Экстраинтестинальные проявления

ВЗК могут протекать с поражением глаз, кожи, суставов, почек и печени. Экстраинтестинальные проявления у детей в 6-27,6% случаев могут предшествовать кишечной симптоматике [142, 116] и значительно ухудшать качество жизни ребенка [89]. При манифестации БК с большей частотой сопровождается экстраинтестинальными проявлениями, чем ЯК [180, 116].

Согласно опубликованным данным, частота экстраинтестинальных проявлений у детей с очень ранним началом ВЗК не отличается от других возрастных групп и составляет 20-30% [194, 120, 19, 38], но на момент манифестации у детей до 6 лет внекишечные проявления встречаются только в 3% случаев [142].

Наиболее часто наблюдаются артриты, частота которых составляет 7-25% [89, 116, 93]. Артриты при ВЗК, как правило, периферические, не деформирующие, носят транзиторный характер, для них характерна асимметричность поражения, вовлечение крупных суставов нижних конечностей. У детей клиника артрита может предшествовать кишечным симптомам [194], в остальных случаях периферический артрит обычно сочетается с активностью воспаления в кишке [180]. Вторым по частоте встречаемости внекишечным симптомом является афтозный стоматит (7,9-21%). Наиболее частым кожным проявлением является узловатая эритема (7%) [142, 116].

Наиболее распространенным поражением гепатобилиарной системы является первичный склерозирующий холангит (ПСХ). ПСХ - редкое хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся поствоспалительным фибротическими изменениями средних и крупных желчных протоков. У детей ПСХ манифестирует преимущественно в подростковом возрасте, как правило болеют мальчики с ЯК (3,5%) [89, 232].

Одним из наиболее значимых внекишечных проявлений в детском возрасте является задержка роста, встречающаяся у 30% детей с БК и 5-10% детей с ЯК [232]. Для детей с очень ранним началом ВЗК характерно сохранение задержки роста при катamnестическом наблюдении, т.к. активность воспалительного процесса негативно отражается на темпах роста ребенка [220, 152].

Таким образом, клиническая картина ЯК и БК с очень ранним началом может быть схожа, что затрудняет дифференциальную диагностику двух нозологий. Сложность представляет объективная оценка симптомов у невербальных детей.

Ввиду низкой частоты встречаемости ВЗК с очень ранним началом остается малоизученной проблемой, ограниченное количество тематических статей не позволяет сделать однозначные выводы о характерных особенностях клинической картины и течения заболевания.

Диагностика

Диагностика ВЗК у детей младше 6 лет проводится аналогично другим возрастным группам, но может быть расширена дополнительными тестами с целью исключения моногенного заболевания [301]. В 2014 г. были опубликованы актуализированные рекомендации Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (EPSGHAN) по диагностике ВЗК у детей, согласно которым диагноз должен ставиться на основании совокупности данных анамнеза, физикального осмотра, лабораторных данных, данных эндоскопического обследования с поэтажной биопсией, а также визуализации тонкой кишки [179].

Важным пунктом является исключение инфекционного генеза колита культуральным методом. В первую очередь исключаются сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз [179]. Дифференциальная диагностика клостридиального колита у детей младшего возраста может быть затруднена, т.к. у детей до года *Cl. difficile* может встречаться в составе нормальной микрофлоры кишечника в 1-84% случаев и не являться причиной колита [270]. При подозрении на колит, вызванный цитомегаловирусом (CMV), диагноз может быть установлен на основании биопсии слизистой оболочки кишечника, ПЦР биопсийного материала и обнаружении ДНК CMV в крови. Но первичный CMV-ассоциированный колит достаточно редко встречается у иммунокомпетентных детей: в литературе всего описано 93 случая, большинство из которых манифестировали на 1-м году жизни [283]. Обнаружение инфекционного агента не исключает диагноз ВЗК, т.к. в 10-20% кишечная инфекция является триггером развития ВЗК [179, 166].

У детей с манифестацией ВЗК до 1 года важно проводить дифференциальную диагностику ВЗК с аллергией на белок коровьего молока, а также с ПИД и группой наследственных диарей [244, 240]. В отличие от ВЗК, для аллергического колита характерно разрешение симптомов на фоне элиминационной диеты [54].

По данным европейских авторов время постановки диагноза у детей

младшего возраста не отличается от других возрастных групп [38]. Средний срок постановки диагноза БК составляет 4 месяца (0-82 месяца), что превышает средний срок диагностики ЖК - 2 месяца (0-52 месяца) [258]. В некоторых случаях постановка диагноза ВЗК может занимать более 1 года [59]. В особенности длительный срок диагноза характерен для инфантильного начала ВЗК [146]. Данные о сроках постановки диагноза у детей с очень ранним началом ВЗК в России отсутствуют.

При проведении осмотра у детей младшего возраста важно проводить оценку физического развития по центильным таблицам или критериям ВОЗ. Грубая задержка физического развития может быть признаком моногенного ВЗК-подобного заболевания [152]. Отдельно стоит отметить важность осмотра перианальной области, так как перианальные проявления являются диагностическим критерием для БК и могут быть ПИД. В ряде случаев перианальное поражение может протекать бессимптомно и, если ребенок уже самостоятельно ходит в туалет и обладает навыками опрятности, то родители могут не знать о данном симптоме [114].

Сравнение лабораторных показателей у детей с очень ранним началом ВЗК и детей с манифестацией заболевания после 6 лет проведено лишь в 2 исследованиях [19, 220], но статистически значимых различий не было выявлено.

Изменения в клиническом анализе крови могут включать анемию (до 70%), тромбоцитоз (до 80% при БК и до 70% при ЖК), характерны неспецифические маркеры воспаления - лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение СРБ [282]. Однако, при легком течении ЖК и БК изменения могут отсутствовать у 54% и 21% детей соответственно [191].

Анемия может присутствовать до появления кишечной симптоматики ВЗК и нередко рефрактерна к терапии пероральными препаратами железа [282]. Тромбоцитоз коррелирует с воспалительным процессом в кишечнике и редко присутствует при инфекционном генезе колита [122, 143]. В биохимическом анализе крови, преимущественно при БК, возможна гипоальбуминемия, повышение трансаминаз, маркеров холестаза [282].

В отличие от подростков, у детей с очень ранним началом ВЗК не доказана диагностическая значимость специфических антител ASCA (антитела к сахаромицетам) и ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) [324, 45]. В исследовании Markowitz J. et al. было показано, что менее 20% детей с манифестацией БК до 8 лет имеют положительные ASCA [198], а частота детекции ANCA при ЯК соответствует другим возрастным группам [278]. У детей школьного возраста ANCA в 18% случаев определяются и при БК, преимущественно при БК-ассоциированном колите, а в 41% случаев оба серологических маркера отсутствуют [324, 45]. Отсутствие же этих маркеров не исключает диагноз ВЗК [282].

Исследование фекального кальпротектина является эффективным неинвазивным методом скрининговой диагностики ВЗК [179, 126]. Повышение кальпротектина у детей имеет достаточно высокую чувствительность к кишечному воспалению (92-97%), но умеренную специфичность (65–76%). Повышение кальпротектина возможно при кишечной инфекции, новообразовании, приеме НПВС, ювенильных полипах, аллергии к белку коровьего молока, целиакии [124, 86]. У взрослых и детей старше 4 лет диагностическим порогом кальпротектина является 150 мкг/г [190]. Однако, у детей до 4 лет могут в норме наблюдаться высокие цифры кальпротектина: у детей до 6 месяцев до 500 мкг/г, до 3 лет – до 210 мкг/г, у детей старше 4 лет, как у взрослых, до 150 мкг/г [182, 328].

Эндоскопическое исследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (илеоколоноскопию), с поэтажной биопсией является золотым стандартом диагностики ВЗК у детей [179]. Проведение ректороманоскопии (РРС) или колоноскопии без осмотра подвздошной кишки возможно только при тяжелом колите с последующим дообследованием после стабилизации состояния [266].

Макроскопические и микроскопические изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у детей с ВЗК могут встречаться у 30% детей всех возрастных групп [38], при этом наличие язв и эрозий по данным ЭГДС в 4-8%

случаев встречается и при ЯК [162, 132, 221]. В 9% случаев выявленные макро- и микроскопические изменения при проведении ЭГДС могут быть решающими для дифференциального диагноза БК и ЯК [162].

Для детей с очень ранним началом БК характерно преимущественно тотальное поражение толстой кишки без поражения терминального отдела подвздошной кишки, что соответствует L2 по Парижской классификации [125, 225, 120, 43, 220, 73].

Характерной чертой БК у детей является сегментарное поражение, но у детей с очень ранним началом БК поражение имеет преимущественно непрерывный характер. Макроскопически характерно наличие афт, линейных язв, чередование язв с участками неизменной слизистой оболочки [266]. Формирование стенозов и стриктур для детей с очень ранним началом БК не характерно [120, 43, 220].

Для детей с очень ранним началом ЯК характерен панколит, составляющий до 62% случаев [19, 38, 26]. Некоторые исследователи отмечают высокую частоту панколита, вне зависимости от возраста начала ЯК [125, 220, 38]. Характерная эндоскопическая картина ЯК у детей включает диффузную эритему, отек слизистой оболочки, смазанный сосудистый рисунок, диффузное эрозивно-язвенное поражение толстой кишки, ее зернистость, контактную кровоточивость. Длительное течение ЯК приводит к формированию псевдополипов слизистой оболочки толстой кишки [266]. Поражение носит непрерывный характер с характерным проксимальным градиентом распространения. У детей с ЯК в 5% случаев возможно сохранение интактной прямой кишки [42, 177], наличие эрозий в куполе слепой кишки при левостороннем колите [177]. У детей с панколитом может присутствовать непротяженное нестенозирующее эрозивное поражение терминального отдела подвздошной кишки – ретроградный илеит, который наблюдается в 6-20% случаев [177, 179].

Капсульная видеэндоскопия применяется у детей при подозрении на БК тонкой кишки, однако ее применение возможно у детей старше 4-5 лет, которые способны самостоятельно проглотить капсулу [12]. Для оценки состояния тонкой

кишки у детей с очень ранней манифестацией применяются УЗИ кишечника, МРТ-энтерография и рентгеноскопия с контрастным веществом [179].

Характерным микроскопическим признаком ЯК, и в меньшей степени БК (27–71% и 12% случаев соответственно) является морфологическая картина хронического воспаления: разрушение и атрофия крипт, их деформация и укорочение, базальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация [192, 55, 246]. Данные изменения могут отсутствовать в 10-34% случаев при первичном обследовании у детей младше 10 лет [192, 246]. Данный факт может быть обусловлен как небольшой длительностью течения заболевания, но и предположительно более длительной хронизацией воспалительного процесса в этом возрасте [246]. У детей младшего возраста возможно менее выраженное воспаление в прямой кишке при ЯК [235]. Морфологические признаки, позволяющие дифференцировать ЯК и БК, сходны во всех возрастных группах [192]. Для ЯК характерно распространенное поверхностное воспаление, затрагивающее только слизистую и подслизистую оболочки, диффузно расположенные крипт-абсцессы, псевдополипы [246]. Активное воспаление характеризуется нейтрофильной инфильтрацией с формированием криптитов и крипт-абсцессов, эрозий, чаще встречается при ЯК, но не является специфичным признаком [246]. При БК, как правило, воспаление носит очаговый характер с трансмуральным воспалительным инфильтратом, формированием фиброза стенки кишки. Диагностическим признаком БК являются безнекротические эпителиоидноклеточные гранулемы, расположенные вдали от участков активного воспаления и разрушенных крипт [192, 246]. Согласно литературным данным, гранулемы у детей встречаются чаще, чем у взрослых, в 42-48% случаев [202, 246], у детей с очень ранним началом БК частота встречаемости гранул не изучена, вероятно, она не отличается от других возрастных групп [73].

Для детей с очень ранним началом ВЗК характерна эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки кишки, которая может ошибочно трактоваться как признак аллергического колита [58, 73, 75]. Эозинофилы инфильтрируют как собственную пластинку слизистой оболочки, так и крипты и поверхностный

эпителий, могут присутствовать в составе крипт-абсцессов [73]. В одном исследовании также отмечается более высокая частота встречаемости укорочения ворсин терминального отдела тонкой кишки и наличия апоптозов [73]. Присутствие апоптотических телец может быть признаком ПИД [301, 26].

Диагностика, а также дифференциальная диагностика БК и ЯК, у детей с очень ранним началом ВЗК может вызывать затруднение ввиду особенностей эндоскопической и морфологической картины. Нередко однозначно дифференцировать БК и ЯК в данной возрастной группе не удастся на протяжении нескольких лет [46].

Лечение

Терапия ВЗК с очень ранним началом объединяет консервативные подходы и хирургическое лечение [239, 294, 295, 156].

Лечение ВЗК у детей с очень ранним дебютом заболевания представляет ряд сложностей для клинициста, т.к. в литературе представлено мало данных об эффективности, безопасности, а также фармакодинамики применяемых для лечения ВЗК препаратов у детей младшего возраста. Большинство из препаратов у детей до 6 лет назначаются офф-лейбл, отсутствуют жидкие лекарственные формы. В то же время перед врачом стоит сложная задача - обеспечить качество жизни ребенка, адекватное физическое развитие и темпы роста, минерализацию костной ткани, а также предотвратить возникновение онкологических заболеваний впоследствии [85, 81]. Имеющиеся данные говорят о трудности достижения клинической и эндоскопической ремиссии у детей, в особенности у детей с очень ранним началом ВЗК [242, 252], хотя именно глубокая ремиссия снижает риск рецидива заболевания, госпитализации и оперативного вмешательства [257, 48].

На сегодняшний день терапия ВЗК с очень ранним началом проводится соответственно существующим клиническим рекомендациям по лечению ЯК [1, 294, 295] и БК у детей [239, 4], включающим стратегии для индукции и поддержания ремиссии.

Препараты аminosалициловой кислоты, к которым относятся сульфасалазин и препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), - один из самых старых классов препаратов, применяемых для лечения ВЗК. 5-АСК обладают местным противовоспалительным действием и практически не всасываются в кишечнике, в то время как сульфапиридин, входящий в состав сульфасалазина наравне с 5-АСК, всасывается практически полностью, что может объяснять эффективность сульфасалазина в лечении артрита [226].

Несмотря на широкое применение данной группы препаратов у взрослых [312] и в педиатрии [1], данных об эффективности и безопасности 5-АСК у детей в литературе немного [280]. В России препараты 5-АСК (месалазин) официально зарегистрированы у детей старше 6 лет, сульфасалазин – с 10 лет для терапии ВЗК и с 6 лет для терапии ревматоидного артрита. Сульфасалазин и месалазин у детей рекомендованы как терапия первой линии для индукции и поддержания ремиссии ЯК легкой и среднетяжелой степени, добавление ректальных форм 5-АСК повышает эффективность лечения [294]. Монотерапия ректальными формами 5-АСК, рекомендованная у взрослых при легкой степени язвенного проктита, у детей нецелесообразна ввиду очень низкой частоты встречаемости данной локализации ЯК [243]. Рекомендованные дозы месалазина у детей составляют 60-80 мг/кг (максимально 4,8 г/сутки), для ректальных форм 25 мг/кг (до 1 г/сутки), для сульфасалазина 40-70 мг/сутки (максимально 4 г/сутки). Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов аminosалициловой кислоты у детей не отличается от взрослых [314], но трудность составляет отсутствие жидких лекарственных форм 5-АСК, а суспензия сульфасалазина в России не зарегистрирована. У детей, неспособных проглотить таблетку, рекомендовано применение препаратов месалазина в микрогранулах [280]. Проведение длительной поддерживающей терапии у детей, достигших ремиссию, является необходимым условием при лечении ЯК [294]. Применение сульфасалазина и 5-АСК для индукции и поддержания ремиссии при БК не имеет доказательной базы [186], препараты могут иметь определенную эффективность при БК толстой кишки, но не рекомендуются для монотерапии [239].

Основные побочные эффекты данной группы препаратов, в первую очередь, сопряжены с сульфасалазином и включают: тошноту, боли в животе, диарею, сыпь. Серьезные побочные эффекты включают интерстициальный нефрит, панкреатит, перикардит, пневмонит, гепатит, нейтропению, в редких случаях - обострение колита [280]. Поражение почек и поджелудочной железы, в основном, ассоциированы с 5-АСК, а поражение печени и гематотоксичность – с сульфасалазином [280].

Глюкокортикостероиды (ГКС) используются в лечении ЯК и БК у детей более 60 лет. Противовоспалительный эффект стероидов достигается путем одновременного действия препарата на разные звенья воспалительного процесса [250, 123]. Основным препарат, применяемый в педиатрии, - преднизолон. ГКС эффективны для индукции ремиссии при БК [197, 239], а также средне-тяжелого и тяжелого ЯК или как 2-я линия индукционной терапии при легком течении ЯК и резистентности к 5-АСК [293]. Однако, ГКС не приводят к заживлению слизистой при БК и не рекомендованы для поддержания ремиссии ВЗК [250]. Рекомендуемая доза преднизолона у детей составляет 1 мг/кг/сутки (максимально 40 мг/сутки) [294]. Отмена ГКС производится за 8-10 недель, более длительный курс лечения или более высокие дозы ассоциированы с высоким риском побочных эффектов, в частности, развитием надпочечниковой недостаточности [273, 274]. Отсроченные побочные эффекты ГКС, в первую очередь, деминерализация костей, задержка линейного роста, ятрогенная надпочечниковая недостаточность наблюдаются у детей чаще, чем у взрослых. Даже низкие дозы ГКС (0,1-0,4 мг/кг/сутки) при длительном применении могут приводить к задержке роста [273]. Принимая во внимание серьезные побочные эффекты ГКС, главной задачей при лечении ВЗК у детей является достижение бесстероидной ремиссии заболевания и избегание повторных курсов ГКС [239, 294]. Использование стратегий достижения бесстероидной ремиссии чрезвычайно важно в педиатрии, так как стероидозависимость развивается у 31-58% детей с БК и 43-45% детей с ЯК, а 17% детей не отвечают на терапию стероидами [292, 140].

Несколько исследователей отмечают, что в группе детей с очень ранним

началом ВЗК процент детей, получающих иммуносупрессоры, выше, чем в других возрастных группах [220, 152]. Такая динамика может объясняться высоким процентом гормонозависимости и трудностями при назначении биологической терапии офф-лейбл [152]. Основные иммуносупрессоры, используемые в терапии ВЗК, включают тиопурины и метотрексат [156].

Тиопурины, к которым относятся 6-меркаптопурин (6-МП) и азатиоприн, используются у детей как поддерживающая терапия как БК, так и ЯК, в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами биологической терапии [77]. Сочетание тиопуринов с препаратами 5-АСК в поддерживающей терапии ЯК может иметь преимущество за счет потенцирования активного метаболита 6-тиогуанина [294]. Стандартная дозировка тиопуринов в педиатрии составляет 2-2,5 мг/кг/сутки для азатиоприна и 1-1,5 мг/кг/сутки для 6-МП, однако в литературе представлены данные, согласно которым дети младше 6 лет могут нуждаться в более высоких дозах азатиоприна (3 мг/кг/сутки) ввиду особенностей возрастной фармакокинетики или более низкой биодоступности препарата [107, 118, 281]. К этим данным стоит относиться с осторожностью, т.к. в исследовании азатиоприн применялся в форме суспензии, недоступной на российском рынке. Основные побочные эффекты тиопуринов включают панкреатит (3%), агранулоцитоз (2%), вторичные инфекции (7%) и гепатит (0,3%) [77]. Применение тиопуринов у детей повышает риск развития гепатоспленической Т-клеточной лимфомы, а также других онкологических заболеваний и ГЛГ [112, 137, 141].

Метотрексат может применяться в качестве поддерживающей терапии БК у детей при неэффективности тиопуринов, или для индукции ремиссии БК [239]. Метотрексат неэффективен в лечении ЯК [217]. Стандартная доза метотрексата составляет 15 мг/м² (максимально 25 мг) еженедельно в виде подкожной или внутримышечной инъекции, которая может быть уменьшена до 10 мг/м² при достижении глубокой ремиссии [239]. На сегодняшний день нет исследований, в которых бы отдельно изучалось применение метотрексата у детей с очень ранним началом ВЗК, но, в целом, в педиатрии наметилась тенденция к более широкому применению данного препарата как альтернативы тиопуринам [285], учитывая

сопоставимый профиль эффективности [255, 68] и отсутствие данных об ассоциации с онкологическими заболеваниями [217]. Но некоторые авторы отмечают меньшую эффективность метотрексата в достижении эндоскопической ремиссии по сравнению с тиопуринами [165, 217].

Помимо тиопуринов и метотрексата, в группе с очень ранним началом ВЗК имеет место более широкое применение других иммуносупрессоров, таких как такролимус и сиролимус, назначаемых офф-лейбл [152], но данных об их эффективности в литературе не представлено.

Внедрение в практику препаратов биологической терапии позволило многим детям достичь бесстероидной ремиссии, а также сократить количество оперативных вмешательств [74, 119, 50]. Препараты биологической терапии – молекулы, действие которых направлено на специфические звенья иммунной системы, участвующие в патогенезе заболевания. Наиболее широко в терапии ВЗК применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ингибиторы ФНО), включающие инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол; блокаторы ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб), антагонисты молекул адгезии (ведолизумаб) [22]. Но к применению в педиатрии официально зарегистрированы только 2 препарата ингибиторов ФНО: инфликсимаб и адалимумаб [74].

У детей ингибиторы ФНО рекомендованы для индукции и поддержания ремиссии при БК, резистентной к терапии ГКС и иммуносупрессорами [239, 204]. Ингибиторы ФНО показаны как первая линия терапии при БК с перианальным поражением [239, 104]. Инфликсимаб позволяет достичь клинической ремиссии в 82-84% случаев при БК, однако в 4-9% случаев отмечается первичная резистентность [74]. В исследованиях показано, что стойкая ремиссия в течение длительного времени сохраняется в 25-39% случаев, коррекция дозы и интервала введения препарата требуются в 50% случаев [74]. Адалимумаб, как правило, применяется как препарат второй линии у детей с БК, потерявших ответ на инфликсимаб, или при его непереносимости [245]. Применение адалимумаба позволяет достичь и сохранить стойкую ремиссию в 45% случаев при БК [104], первичное отсутствие ответа на адалимумаб зарегистрировано в 6% случаев [94].

Инфликсимаб в терапии ЯК является препаратом выбора при сохранении клинической и эндоскопической активности колита на фоне терапии 5-АСК и иммуносупрессорами, а также при тяжелой атаке, позволяя избежать колэктомии в 50% случаев [293, 204, 295]. Терапевтический эффект инфликсимаба при ЯК у детей менее выражен, чем при БК ремиссия при средне-тяжелом течении ЯК достигается только в 28-38% случаев [74, 204]. Адалimumаб может применяться офф-лейбл для индукции и поддержания ремиссии ЯК у детей, потерявших ответ на инфликсимаб или при его непереносимости [294].

Стандартная схема введения инфликсимаба включает индукционный курс: введение препарата в дозе 5 мг/кг на 0-й, 2-й и 6-й неделе с последующим введением препарата каждые 8 недель. Для адалimumаба стандартная схема у детей с массой тела менее 40 кг точно не установлена, согласно рекомендациям возможно назначение индукционной дозы 92 мг/м² на 0-й неделе, далее 46 мг/м² на 2-й неделе с последующим переходом на 23 мг/м² каждые 2 недели. Оптимизацию режима введения препарата рекомендуется проводить в соответствии с целевой концентрацией препарата или, при невозможности измерения концентрации, в соответствии с клинической и эндоскопической картиной [1, 74, 294].

Основные побочные эффекты ингибиторов ФНО включают немедленные аллергические реакции на введение, повышенный риск инфекционных заболеваний (туберкулеза, герпес-вирусных инфекций, особенно *H. zoster* и др.) [214], а также повышенный риск онкологических заболеваний при одновременном назначении с тиопуринами [137].

У детей с очень ранним началом ВЗК эффективность и безопасность применения биологической терапии не изучена: клинические испытания инфликсимаба проводились у детей старше 7 лет [135]. Инфликсимаб и адалimumаб зарегистрированы к применению у детей старше 6 лет, что формально затрудняет их применение в данной возрастной группе. В литературе представлено только 3 исследования, в которых было изучено применение инфликсимаба у детей с очень ранней манифестацией ВЗК [154, 56, 286], а

данных о применении адалимумаба и ведолизумаба в данной возрастной группе нет. Данные о применении в педиатрии ведолизумаба ограничены [294].

У детей с очень ранним началом ВЗК чаще, чем в других возрастных группах, наблюдалось первичное отсутствие ответа на инфликсимаб, только 9-15% детей сохраняли стойкую ремиссию после 1 года терапии [154, 56, 286], чаще требовалась коррекция дозы или интенсификация режима введения инфликсимаба [154, 84, 56]. Частота нежелательных реакций на инфликсимаб на стадии индукции также была выше [56]. Небольшое количество данных пока не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности биологической терапии в данной возрастной группе.

Таким образом, дети с очень ранней манифестацией ВЗК требуют индивидуального подхода к выбору терапевтической стратегии: в ряде случаев требуется эскалация терапии, назначение препаратов офф-лейбл, оптимизация дозы и режима введения препарата.

Хирургическое лечение является неотъемлемой частью терапии ВЗК с очень ранним началом, принимая во внимание процент рефрактерного течения колита [156]. Данные о частоте оперативных вмешательств в данной возрастной группе противоречивы: одни авторы отмечают более высокий процент колэктомий, достигающий 7% (2,4% при манифестации ЖК после 6 лет), другие не находят значимых различий с другими возрастными группами [19, 220]. Benchimol E. et al., наоборот, отмечает более низкую частоту оперативных вмешательств у детей до 6 лет [37].

Практически отсутствует информация об особенностях хирургического лечения у детей с очень ранним началом ВЗК. Учитывая преобладание панколита в данной возрастной группе, наиболее частыми оперативными вмешательствами являются колэктомия и формирование терминальной илеостомы с отключением нижерасположенных отделов толстой кишки [156].

Хотя при ЖК тотальная колэктомия потенциально может приводить к излечению, при БК она сопряжена с высоким риском рецидива и послеоперационных осложнений: анастомозита и пушита, формирования

стриктур и межкишечных свищей [108]. Сложность заключается в трудности и, нередко, невозможности дифференциального диагноза между БК и ЯК у детей с очень ранним началом ВЗК [301, 19, 220, 38, 155]. В двух небольших исследованиях показано, что у детей с первично диагностированными ЯК и НК при катamnестическом наблюдении после тотальной колэктомии в 25%-50% случаев диагноз был изменен на БК. Авторы рекомендуют тщательно анализировать клиническую ситуацию перед радикальным вмешательством, а также предлагают воздержаться от закрытия илеостомы и формирования анастомоза до подросткового возраста [233, 88]. В рекомендациях Американского общества детских гастроэнтерологов и нутрициологов при рефрактерном течении колита рекомендуется отключение толстой кишки с выводом терминальной илеостомы, однако не указывается оптимальное время закрытия стомы и колэктомии [156].

Другие терапевтические подходы, к которым относятся энтеральное питание и антибактериальная терапия не были рассмотрены в данном обзоре, т.к. их применение не рассматривалось в настоящем исследовании.

Учитывая ограниченное количество литературных данных, разработка эффективных методов ранней диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом являются первоочередной задачей детских гастроэнтерологов. Существует потребность в оптимизации диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом: трудность дифференциальной диагностики ЯК и БК нередко усложняет выбор оптимальной лечебной тактики. Существующие возрастные ограничения для применения ряда препаратов у детей до 6 лет могут негативно сказываться на их доступности для данных детей.

Манифестация ВЗК у детей 6 лет и младше подразумевает, что ребенок при переходе во взрослую сеть будет иметь длительный стаж заболевания, следовательно - высокий риск колоректального рака, лимфомы и рака кожи [137, 212]. Диагностика моногенных заболеваний, ассоциированных с колитом, затруднена, отсутствуют данные о частоте встречаемости моногенных ВЗК-подобных заболеваний в России.

Таким образом, накопление и анализ клинических данных являются первоочередной задачей для оптимизации диагностики, дифференциального диагноза и эффективной терапии ВЗК с очень ранним началом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование носило ретроспективно-проспективный когортный моноцентровой характер и было выполнено на базе отделения гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы г. Москва (РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) с 2017 по 2020 гг.

Анализировались ретроспективные данные, полученные в результате обработки медицинской документации детей с ВЗК, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии РДКБ с 2000 по 2020 гг., и собственные проспективные данные автора.

Критерии включения в группу исследования:

- Верифицированный диагноз ЯК или БК.
- БК или ЯК как осложнение моногенного ВЗК-подобного заболевания.
- Манифестация заболевания до 6 лет включительно.
- Минимальный срок катамнестического наблюдения 1 год.
- Согласие ребенка или законного представителя на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Снятие диагноза ВЗК за время катамнестического наблюдения.
- Катамнестическое наблюдение менее 1 года.
- Отказ ребенка или законного представителя на участие в исследовании.

В группу сравнения были включены случайно отобранные дети с верифицированным диагнозом ЯК или БК с манифестацией заболевания в возрасте после 6 лет, наблюдавшиеся в отделении гастроэнтерологии РДКБ не менее 1 года.

С целью исключения моногенного ВЗК-подобного заболевания 60 детям в группе исследования было проведено молекулярно-генетическое исследование – таргетное секвенирование методом секвенирования нового поколения (NGS, next

generation sequencing) - панель «Первичные иммунодефициты» на базе лаборатории молекулярной онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Для уточнения статуса патогенности выявленных генетических вариантов и их отношения к заболеванию были проведены функциональные тесты: определение экспрессии белка XIAP в Т- и NK-лимфоцитах, оценка бактерицидной активности нейтрофилов с дигидрородамином (BURST-тест), определение функциональной активности тромбоцитов в покое и после стимуляции методом проточной цитометрии на базе лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование было утверждено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано законными представителями детей или самими детьми.

2.2 Характеристика детей

Всего в исследование было включено 263 ребенка.

Группу исследования составили 135 детей с манифестацией ВЗК до 6 лет включительно: ЯК - 96 детей, БК - 30 детей, 9 детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями: 3 ребенка - XLP2, 2 ребенка (сибсы)– дефицит CARMIL2, 1 ребенок– дефицит мевалонаткиназы, 1 ребенок - дефицит рецептора ИЛ-10, 1 ребенок - синдром активации PI3K- δ , 1 ребенок – дефект STAT1.

Группа сравнения включала 128 детей с манифестацией заболевания после 6 лет: 97 детей с ЯК и 31 ребенка с БК, количество которых соответствовало количеству детей в группе исследования.

Распределение детей по полу представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Характеристика обследованных детей по полу, кол-во (%)

Группа исследования, n=135		Группа сравнения, n=128	
Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
82 (60,7%)	53 (39,3%)	58 (45,3%)	70 (54,7%)

Каждый четвертый ребенок группы исследования был впервые госпитализирован в РДКБ возрасте старше 6 лет (Рисунок 1). Медиана возраста госпитализации в группе исследования составила 5 [1,7; 6,7] лет.

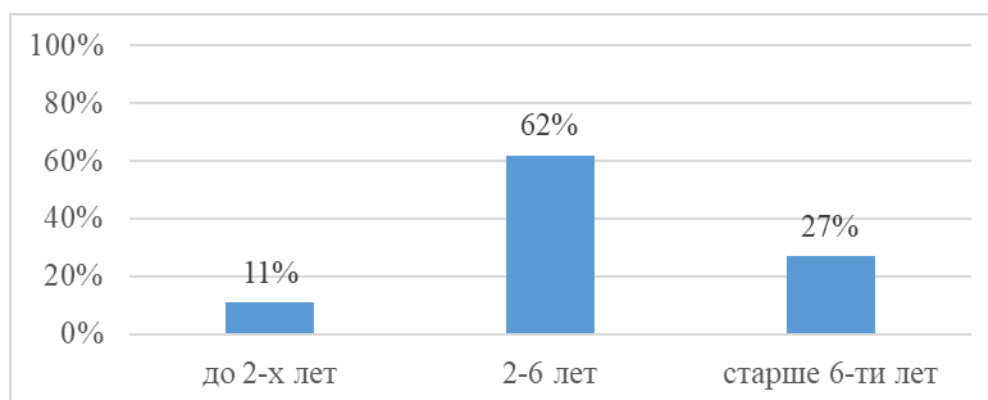


Рисунок 1. Возрастной состав группы исследования на момент первой госпитализации, n=135

Возраст манифестации заболевания оценивался по классификации Н. Uhlig et al. [301], согласно которой выделяют неонатальное начало (до 28 дней жизни), инфантильное начало (до 2 лет) и очень раннее начало (до 6 лет) ВЗК.

Срок постановки заключительного диагноза рассчитывался как разница между датой появления первых симптомов (месяц, год) заболевания и его верификацией.

2.3 Методы обследования

Все дети были обследованы в стационаре РДКБ согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) по диагностике ВЗК у детей и подростков (Revised Porto Criteria, 2014 г.) [179]. План обследования детей, госпитализированных до 2014 г. был сопоставим с данными клиническими рекомендациями. Инфекционный генез колита был исключен у всех детей при первичном обследовании. Перечень обследований, изучаемых показателей и их объем приведены в Таблице 4.

Таблица 4 Объем обследований, выполненный у детей обеих групп при первой госпитализации (n=263)

Перечень обследований и изучаемые показатели	Методы оценки	Количество
Сбор анамнеза	Семейный анамнез, инфекционный анамнез, клинические симптомы заболевания (частота и консистенция стула, боли в животе, наличие ночных дефекаций, количество крови в стуле, повышение температуры тела, рвота, потеря веса, задержка физического развития, перианальное поражение и т.д.), внекишечные проявления	263
Физикальный осмотр	Общепринятый с обязательным осмотром перианальной области	263
Оценка физического развития	Согласно рекомендациям ВОЗ по оценке антропометрических индексов у детей, 2006 г. (WHO Child Growth Standards) с использованием программ «Antro» для детей до 5 лет и «AntroPlus» для детей от 5 до 19 лет	263

Продолжение Таблицы 4.

Клинический анализ крови	Анализаторы MET-7222, Nihon Kohden и AcT 5diff AL, Beckman Coulter по стандартной методике. Оценка уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, нейтрофилов, палочкоядерных лейкоцитов, эозинофилов, тромбоцитов, СОЭ	263 + по показаниям
Биохимический анализ крови	Анализаторы Konelab Prime 60i, Thermo Fisher и UniCel DxС, Beckman; по стандартной методике. Исследование параметров: общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, сывороточное железо	263 + по показаниям
Определение СРБ	Анализаторы Metrolab-2300, UV-VIS Metrolab S.A. и BN ProSpec, Siemens по стандартной методике	263
Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG	Анализатор BN ProSpec, Siemens по стандартной методике	240
Исследование фекального кальпротектина	Анализатор QuantumBlue, Buhlmann по стандартной методике	156
Исследование ANCA	Анализатор Architect i2000, Abbott по стандартной методике	210
Эндоскопическое исследование	ЭГДС, колоноскопия, илеоскопия по стандартной методике. Оценка локализации и протяженности поражения, наличия язв, эрозий, микроабсцессов, афт, воспалительных полипов, отека слизистой оболочки, контактной кровоточивости, лимфоидная гиперплазия, наличия сужений кишки.	263
Морфологическое исследование слизистой оболочки кишечника	Оценка непрерывности поражения, состава воспалительного инфильтрата, наличия гранулем, язв, эрозий, крипт-абсцессов, криптитов, псевдополипов, нарушение архитектоники крипт, фибротических изменений, гиперплазия лимфоидной ткани.	263
Молекулярно-генетическое исследование	См. Приложение 2	72

Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с контрастным веществом (Бар-ВИПС) и капсульная видеоэндоскопия с целью оценки состояния тонкой кишки проводились по показаниям. При подозрении на ПСХ проводились МР-холангиография и пункционная биопсия печени.

Постановка диагноза ЯК и БК производилась согласно рекомендациям по диагностике ЯК и БК у детей (Revised Porto Criteria, 2014 г.) [179]:

- Диагноз ЯК ставился при наличии воспаления, лимитированного слизистой оболочкой толстой кишки, распространяющегося в проксимальном направлении, отсутствия поражения тонкой кишки (за исключением ретроградного илеита) и эпителиоидноклеточных гранул в биопсийном материале.
- Диагноз БК ставился при наличии характерной эндоскопической картины (афты, линейные язвы, «булыжная мостовая»), поражения тонкой кишки, наличии стенозов и стриктур, перианального поражения, присутствия трансмурального характера воспаления и эпителиоидноклеточных гранул в биопсийном материале.

Диагноз моногенного ВЗК-подобного заболевания (ПВД) устанавливался после верификации формы ПВД по результатам молекулярно-генетического исследования.

Диагноз ПСХ ставился на основании данных МР-холангиографии и/или биопсии печени.

Оценка активности БК проводилась на момент госпитализации с помощью Педиатрического индекса активности БК (PCDAI, Pediatric Crohn's disease activity index) [136], учитывающего клинические и лабораторные данные (Таблица 5).

Таблица 5. Педиатрический индекс активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI), баллы

Критерии		Баллы
Боли в животе	Нет	0
	Низкой интенсивности: не влияют на жизнедеятельность	5
	Высокой интенсивности: влияют на жизнедеятельность	10
Характер стула	0-1 р/д, жидкий, без примеси крови	0
	2-5 р/д, жидкий или ≤ 2 , кашицеобразный с небольшой примесью крови	5
	≥ 6 р/д, жидкий, обильная примесь крови или ночные дефекации	10
Общее состояние	Удовлетворительное (без ограничения активности)	0
	Умеренно страдает (периодическое ограничение активности)	5
	Выраженно страдает (постоянное ограничение активности)	10
Масса тела	Поддержание стабильной массы тела, набор массы тела, целенаправленное снижение массы тела	0
	Отсутствие набора массы тела, потеря массы тела 1-9%	5
	Потеря массы тела $\geq 10\%$	10
Физическое развитие	В пределах 1 центильного коридора (или динамика роста $\geq -1SD$)	0
	Снижение ≥ 1 но < 2 центильных коридоров (или динамика роста $< -1SD$ но $> -2SD$)	5
	Снижение ≥ 2 центильных коридоров (или динамика роста $\leq -2SD$)	10
Осмотр живота	Безболезненный, без пальпируемых образований	0
	Болезненность или безболезненное пальпируемое образование	5
	Болезненность, напряжение мышц брюшной стенки, пальпируемое образование	10

Продолжение Таблицы 5.

Перианальное поражение	Нет, анальные бахромки без признаков воспаления	0
	1-2 свища, неактивных или со скудным отделяемым, анальная трещина, осмотр безболезненный	5
	Активный свищ, обильное отделяемое, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления (лихорадка $>38.5^{\circ}\text{C}$ в течение 3 дней за последнюю неделю, артрит, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия)	Нет	0
	1	5
	≥ 2	10
Гематокрит (дети до 10 лет)	$>33\%$	0
	28-32%	2,5
	$<28\%$	5
Гематокрит (девочки 11-19 лет)	$>34\%$	0
	29-34%	2,5
	$<29\%$	5
Гематокрит (мальчики 11-14 лет)	$>35\%$	0
	30-34%	2,5
	$<30\%$	5
Гематокрит (мальчики 15-19 лет)	$>37\%$	0
	32-36%	2,5
	<32	5
СОЭ, мм/час	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Альбумин, г/л	>35	0
	31-35	5
	<30	10

Интерпретация PCDAI:

- <10 баллов – клиническая ремиссия.
- 11-30 баллов – низкая активность.
- >30 баллов – умеренная и высокая активность.

Оценка активности ЯК проводилась на момент манифестации заболевания (ретроспективно) и на момент госпитализации с помощью Педиатрического индекса активности ЯК (PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) [1], учитывающего только клинические данные (Таблица 6).

Таблица 6. Педиатрический индекс активности ЯК (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI), баллы

Критерий	Баллы
Боль в животе:	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильные боли	10
Кровь в стуле:	
Нет	0
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	10
Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
Значительное количество (>50% объема стула)	30
Консистенция стула при большинстве дефекаций:	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
Количество дефекаций за 24 часа:	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15

Продолжение Таблицы 6.

Дефекации в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение):	
Нет	0
Есть	10
Уровень активности:	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10

Интерпретация PUCAI:

- 10 баллов – клиническая ремиссия.
- 10-34 балла – минимальная активность.
- 35-64 балла – умеренная степень активности.
- 65-85 баллов – высокая активность.

Молекулярно-генетическое исследование

У 11 детей результаты генетического исследования присутствовали в медицинской документации: 4 детям ранее было проведено таргетное секвенирование – панель «Первичные иммунодефициты», 4 детям – полноэкзомное секвенирование методом секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing), 3 детям – исследование конкретного гена методом капиллярного секвенирования по Сэнгеру (2 ребенка – ген *XIAP/BIRC4*, 1 ребенок – ген *MVK*).

60 детям с очень ранней манифестацией ВЗК проведено таргетное секвенирование методом NGS, панель «Первичные иммунодефициты», с целью исключения моногенного ВЗК-подобного заболевания (ПВД).

Забор венозной крови в объеме 2,0 мл в пробирку с консервантом (EDTA) проводился при плановом обследовании детей в отделении гастроэнтерологии РДКБ. Выделение ДНК и молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной онкологии Федерального государственного

бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт-Петербург. Транспортировка образцов проводилась в замороженном виде при температуре - 20 С. Подробное описание методики создания панели и этапы проведения молекулярно-генетического исследования приведены в Приложении 2.

Полный список генов, включенных в панель таргетного секвенирования, представлен в Таблице 7.

Таблица 7. Состав генетической панели таргетного секвенирования "Первичные иммунодефициты"

Гены, включенные в панель	<i>ACP5, ACTB, ADA, ADA2 (TADA2A), AGA, ADAM17, ADAR, AICDA, AIRE, AK2, ALG13, AP1S3, AP3B1, APOL1, ATM, BCL10, BLM, BLNK, BLOC1S3, BLOC1S6, BRCA2, BTK, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C4A, C4B, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CARD11, CARD14, CARD9, CASP10, CASP8, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD59, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CEBPE, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, CHD7, CIITA, CLEC4D, CLEC7A, COLEC11, COPA, CORO1A, CR2, CREBBP, CSF2RA, CSF3R, CTLA4, CTPS1, CTSC, CXCR4, CYBA, CYBB, DCLRE1C, DHFR, DKC1, DNMT3B, DNMBP1, DTNBP1, DOCK2, DOCK8, ELANE, ELF4, EPG5, ERCC2, ERCC3, F12, FADD, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FASLG, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, FCGRT, FCN3, FERMT3, FOXN1, FOXP3, FPRI, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA2, GFII, GJC2, GTF2H5, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HAX1, ICOS, IFNGR1, IFNGR2, IGHG1, IGHM, IGKC, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1 (IKAROS), IL2, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL17F, IL17RA, IL1RN, IL21, IL2RA, IL2RG, IL36RN, IL7R, INO80, INSR, IRAK4, IRF7, IRF8, ISG15, ITCH, ITGB2, ITK, JAGN1 (JAG1), JAK3, KMT2D, KRAS, LACC1, LAMTOR2, LCK, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LRRC8A, LYST, MAGT1, MAL, MALT1, MAN2B1, MANBA, MASPI, MASP2, MC2R, MBL2, MCM4, MEFV, MKL1, MPO, MRE11A, MS4A1, MTHFD1, MVK, MYD88, NBN, NCF1, NCF2, NCF4, NCSTN, NDNL2, NFKB1, NFKB2, NFKB1A (IKBA), NHEJ1, NHP2, NIK (MAP3K14), NKX2-5, NLRC4, NLRP12, NLRP3, NOD2, NOP10, NRAS, ORAI1, PALB2, PCCA, PEPD, PCCB, PGM3,</i>
---------------------------------	---

Продолжение Таблицы 7.

	<i>PIGA, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PMM2, PMS2, PNP, POLE, PRF1, PRKCD, PRPS1, PRKDC, PSENEN, PSMB8, PSTPIP1, PTPN11, PTPRC, PTRF, RAB27A, RAC2, RAD51C, RAG1, RASGRP2, RBCK1, RAG2, RECQL4, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RPSA, RTEL1, SAMHD1, SBDS, SEMA3E, SERAC1, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SLC29A3, SLC35A1, SLC35C1, SLC39A4, SLC37A4, SKIV2L, SLC46A1, SLX4, SMARCA1, SP110, SPINK5, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5B, STIM1, STING (TMEM173), STK4, STX11, STXBP2, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TBX1, TCIRG1, TCF3, TCN2, TERC, TERT, TGFB1, TGFB2, THBD, TICAM1 (TRIF), TINF2, TLR3, TMC6, TMC8, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFSF12 (TWEAK), TPPI, TRAC, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TTC37, TTC7A, TYK2, UNC119, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, VPS13B, VPS45, WAS, WRAP53, WIPF1, XIAP, ZAP70, ZBTB24</i>
Гены, ассоциированные с моногенными ВЗК, включенные в панель	<i>ADA, ADAM17, AICDA, BTK, CD3G, CD40LG, CTLA4, CYBA, CYBB, DCLRE1C, DKC1, DOCK8, FOXP3, G6PC3, HPS1, HPS4, HPS6, ICOS, IKBKB, IL10, IL10RA, IL10RB, IL21, IL2RA, IL2RG, ITGB2, LIG4, LRBA, MEFV, MVK, NCF1, NCF2, NCF4, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, RAG1, RAG2, RTEL1, SH2D1A, SLC37A4, SKIV2L, STAT1, STAT3, STXBP2, TTC37, TTC7A, WAS, XIAP, ZAP70</i>

Функциональные исследования проводились детям с выявленными вероятно-патогенными или ранее не описанными вариантами в генах, ассоциированных с развитием моногенных ВЗК-подобных заболеваний. Целью исследования являлось выявление связи между генетическим вариантом и фенотипом. Все тесты проводились методом проточной цитометрии базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ и включали:

- Определение экспрессии белка XIAP в Т- и NK-лимфоцитах (3 ребенка).
- Оценка бактерицидной активности нейтрофилов (BURST-тест) с дигидрородамином (1 ребенок).

- Определение функциональной активности тромбоцитов в покое и после стимуляции (1 ребенок).

При катamnестическом анализе оценивалась динамика клинических симптомов, эндоскопической картины, морфологических изменений на фоне терапии.

Эффективность терапии оценивалась по клиническому ответу и эндоскопической динамике. Клинической ремиссии соответствовало значение индексов PUCAI <10 для ЯК и PCDAI <10 для БК, эндоскопическая ремиссия определялась как отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании. Ответ на терапию оценивался в конце индукционного курса, а также на фоне поддерживающей терапии.

При оценке ответа на терапию учитывался выбор препарата как для индукции, так и для поддержания ремиссии, достижение бесстероидной ремиссии, безопасность терапии. Оценивалось количество оперативных вмешательств в разных возрастных группах в соответствии с диагнозом.

Оценка динамики физического развития на фоне проводимой терапии в группе исследования проводилась у детей, катamnестическое наблюдение которых составило более 5 лет (62 ребенка). Физическое развитие оценивалось в соответствии с рекомендациями ВОЗ по оценке антропометрических индексов у детей, представленными в 2006 г. "WHO Child Growth Standards" с помощью компьютерных программ ВОЗ Antro (для детей до 5 лет) и AntroPlus (для детей 5-19 лет).

2.4 Методы статистической обработки данных

Все данные, полученные при анализе медицинской документации и проспективном наборе материала, вносились в базу данных в программе Excel 2013, на основе которой проводилось сравнение группы исследования с группой сравнения соответственно нозологии. Сравнение группы моногенных ВЗК-подобных заболеваний проводилось относительно групп с диагнозами БК и ЯК.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23 (IBM) и MedCalc.

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы (Me), средних значений, стандартных отклонений и ошибки среднего значения.

Для оценки статистической достоверности различий между группами с распределением, отличным от нормального, использовались следующие методы:

- Количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни;
- Количественные показатели, более двух независимых групп - метод Краскела-Уоллиса;
- Качественные показатели - метод χ^2 -квадрат, при необходимости точный критерий Фишера;

Критерий χ^2 – критерий Пирсона использовался для проверки нормальности закона распределения данных в сравниваемых группах, а также для сопоставления двух, трех или более эмпирических распределений одного и того же признака. Для оценки достоверности различий в двух группах с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони, в этом случае p определялось как $p = 0,05/n$, где n – количество сравнений одних и тех же данных.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика обследованных детей

В исследование было включено 263 ребенка с подтвержденным диагнозом ВЗК, наблюдавшихся в отделении гастроэнтерологии РДКБ с 2000 по 2020 гг.

Группу исследования составили 135 детей с манифестацией ВЗК в возрасте до 6 лет включительно, из них ЯК был диагностирован у 96 детей (71,1%), БК – у 30 детей (22,2%), у 9 детей (6,7%) в ходе исследования было диагностировано и генетически верифицировано моногенное ВЗК-подобное заболевание (ПВД). Учитывая, что моногенные ВЗК-подобные заболевания представляют собой самостоятельные нозологические формы, имеют особенности как клинической картины, так и характера течения заболевания, было принято решение рассматривать данных детей как отдельную группу.

Медиана возраста начала в группе исследования составила 2,6 [2; 3] лет, дети с началом заболевания в возрасте до 1 месяца составили 2% (3) случаев, дети с началом заболевания в возрасте до 2 лет - 33% (45) случаев; в 64% (87) случаев заболевание манифестировало в возрасте от 2 до 6 лет.

Мы проанализировали частоту изучаемых нозологий в зависимости от возраста манифестации (Рисунок 2).

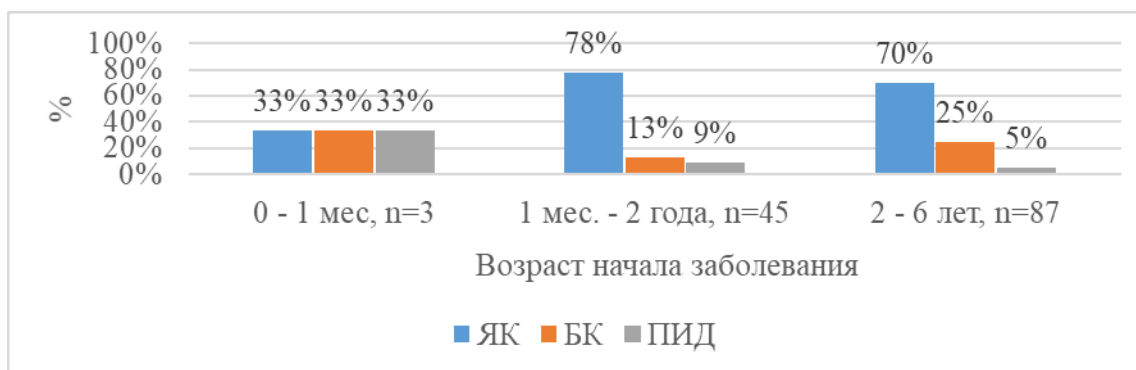


Рисунок 2. Структура нозологий в зависимости от возраста манифестации заболевания у детей группы исследования (n=135).

Согласно полученным результатам, ЯК преобладал в группе исследования независимо от возраста начала.

В группу сравнения были включены 97 детей с ЯК и 31 ребенок с БК с манифестацией заболевания в возрасте после 6 лет. Медиана возраста манифестации составила 13 лет [11;13].

В группе детей с очень ранним началом ЯК и БК мальчики встречались в 58,7% (74) случаев, девочки – в 41,3% (52), соотношение полов составило 1,4:1. Моногенные ВЗК-подобные заболевания были диагностированы у 8 мальчиков (88,9%) и 1 девочки (11,1%), соотношение 8:1. В группе сравнения было 58 мальчиков (45,3%) и 70 девочек (54,7%), соотношение 0,8:1. Преобладание мальчиков в группе исследования было статистически значимым ($p=0,034$).

Срок постановки диагноза в группе исследования составил от 1 месяца до 146 месяцев. Медиана срока постановки диагноза - 12 месяцев [7;18 месяцев]. Срок постановки диагноза в группе сравнения - от 1 месяца до 84 месяцев. Медиана - 5 месяцев [4;7 месяцев]. Первичный диагноз ВЗК достоверно реже ставился в группе исследования – в 21,4% (27) случаев, чем в группе сравнения – в 35,9% (46) случаев, ($p=0,013$).

Длительность катamnестического наблюдения в группе исследования составила от 1 года до 15 лет. Медиана - 4 года [3;5]. В группе сравнения - от 1 года до 9 лет, медиана- 2 года [2;3].

В ходе катamnестического наблюдения в группе исследования диагноз был изменен у 15 детей (12%): у 7 детей, наблюдавшихся с ЯК диагноз был изменен на БК, у 8 детей с БК - на ЯК. В группе сравнения диагноз был пересмотрен у 6 детей (5%), из них у 4 детей, наблюдавшихся с ЯК диагностирована БК, у 2 детей, наблюдавшихся с БК, диагностирован ЯК. Различие было статистически значимым ($p=0,042$).

3.2 Данные анамнеза обследованных детей

Верифицированный диагноз ВЗК среди родственников детей группы исследования встречался в 3% (4) случаев, а в группе сравнения в 5,5% (7), различие не достигало статистической значимости ($p=0,367$).

Аллергические (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) и аутоиммунные заболевания (ювенильный идиопатический артрит, псориаз) среди родственников детей группы исследования встречались в 6,7% (9) случаев, в отличие от группы сравнения, где данная патология не регистрировалась ($p=0,004$).

Самопроизвольное прерывание беременности статистически значимо чаще происходило у матерей детей группы исследования - в 8,1% (11) случаев, а в группе сравнения – в 0,8% (1) случаев ($p=0,006$).

Семейный анамнез у большинства детей с ПИД не был отягощен, только 2 ребенка являлись сибсами, замершая беременность была диагностирована у матери 1 (11,1%) ребенка.

Данные инфекционного анамнеза представлены в Таблице 8

Таблица 8. Частота инфекционных заболеваний в анамнезе у детей всех групп, кол-во (%), $p > 0,05$

Инфекции	ВЗК с началом до 6 лет, n=126	ВЗК с началом после 6 лет, n=128	ПИД, n=9*
Сепсис	1 (0,8%)	0	3 (33,3%)
Пневмония	14 (11,1%)	7 (5,5%)	7 (77,8%)
Инфекции кожи и ПЖК	6 (4,76%)	2 (1,6%)	2 (22,2%)
Пиелонефрит	2 (1,6%)	5 (3,9%)	2 (22,2%)
Виремия EBV	4 (3,2%)	0	2 (22,2%)

* $p=0,007$

При сравнении данных инфекционного анамнеза группы с очень ранним началом ВЗК и группы сравнения достоверных различий не получено, Инфекционный анамнез, в первую очередь, был отягощен у детей с моногенным ВЗК-подобным заболеванием ($p=0,007$).

При анализе сопутствующих заболеваний учитывалось наличие аутоиммунных или аллергических заболеваний у детей каждой из групп (Таблица 9).

Таблица 9. Частота сопутствующих заболеваний у детей всех групп, кол-во(%)

Заболевание	ВЗК с началом до 6 лет, n=126	ВЗК с началом после 6 лет, n=128	ПВД n=9*
Атопический дерматит	16 (12,7%)	8 (6,3%)	3 (33,3%)
Бронхиальная астма	4 (3,2%)	7 (5,5%)	1 (11,1%)
Другие аллергические заболевания	3 (2,4%)	1 (0,8%)	0
Целиакия	3 (2,4%)	0	0
Алопеция	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0
Аутоиммунный гепатит	1 (1,6%)	0	0
Аутоиммунный тиреоидит	1 (0,8%)	0	0
Ювенильный идеопатический артрит	1 (0,8%)	0	1 (11,1%)
Другое аутоиммунное заболевание	2 (1,6%)	0	0
Селективный дефицит IgA	4 (3,2%)	1	1 (11,1%)

Согласно представленным данным, в группе исследования сопутствующее аллергическое заболевание имели 23 ребенка (17%), в группе сравнения – 16 (12,5%) детей, различие не имело статистической значимости ($p=0,39$). Сочетание ВЗК с аутоиммунным заболеванием статистически значимо чаще наблюдалось в группе исследования – у 10 детей (7,9%), в группе сравнения – у 1 ребенка (0,8%), ($p=0,01$). Частота аутоиммунных и аллергических заболеваний в группе ПВД не отличалась от группы детей с очень ранним началом ВЗК ($p>0,05$).

3.3 Особенности ЯК с очень ранним началом

Мы провели сравнительный анализ данных клинической картины, лабораторных анализов, эндоскопической картины, морфологической картины и ответа на терапию у детей с очень ранним началом ЯК (группа исследования) и детей с началом ЯК после 6 лет (группа сравнения).

3.3.1 Особенности клинической картины ЯК с очень ранним началом

Мы проанализировали данные клинической картины ЯК в зависимости от возраста манифестации, их сравнительная характеристика представлена в Таблице 10.

Таблица 10. Частота клинических симптомов ЯК у детей в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p > 0,05$

Клинические симптомы	ЯК с началом	
	до 6 лет, n=96	после 6 лет, n=97
Кровь в стуле	89 (93%)	89 (92%)
• минимальная	34 (35%)	33 (34%)
• умеренная	33 (33%)	37 (38%)
• обильная	23 (24%)	19 (20%)
Диарея	75 (78%)	78(80%)
Боль в животе	50 (52%)	62(64%)
Ночные дефекации	14 (15%)	15 (15%)
Рвота	8 (8%)	8 (8%)
Лихорадка	34 (35%)	27(28%)
Потеря веса	28 (29%)	39(40%)
Артралгии*	23 (24%)	9(9%)
Анемия*	19 (20%)	2 (2%)
Длительный субфебрилитет (>1 мес)	16 (17%)	9 (9%)

Продолжение таблицы 10.

Задержка физического развития	10 (10%)	4 (4%)
Дефицит массы тела	9 (9%)	14 (14%)
Рвота	8 (8%)	8 (8%)
Афтозный стоматит	8 (8%)	3 (3%)
Реактивный гепатит	8 (8%)	6 (6%)
Артрит	7 (7%)	6 (6%)
ПСХ	5 (5%)	13 (13%)
Острая анальная трещина	3 (3%)	1 (1%)
Геморрагический васкулит	2 (2%)	0
Узловатая эритема	1 (1%)	0
Отеки	1 (1%)	2 (2%)
Гепатомегалия*	14 (15%)	4 (4%)
Спленомегалия	6 (6%)	1 (1%)

* $p < 0,05$

Согласно представленным данным, ведущим симптомом ЯК в обеих группах являлась кровь в стуле, интенсивность кровотечения не различалась между группами.

Вторым по частоте симптомом ЯК в обеих группах являлась диарея. При анализе характера стула между группами не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$): оформленный стул наблюдался у 2 (2%) детей группы исследования и у 7 (7%) детей группы сравнения. Большинство детей обеих групп имело кашицеобразный стул: 72 (75%) ребенка группы исследования и 65 (67%) детей группы сравнения. Жидкий стул наблюдался у 22 (23%) детей группы исследования и 25 (26%) детей группы сравнения.

Согласно данным литературы для ЯК характерно учащение кратности дефекаций, мы проанализировали частоту дефекаций на момент дебюта заболевания в обеих группах (Таблица 11).

Таблица 11. Частота стула у детей с ЯК, кол-во (%), $p>0,05$

Кол-во дефекаций в сутки	ЯК с началом	
	до 6 лет, n=96	после 6 лет, n=97
0-2	15 (16%)	17 (18%)
3-5	47 (49%)	40 (41%)
6-8	23 (24%)	23 (24%)
>8	11 (11%)	17 (18%)

Как видно из Таблицы 11, частота стула в обеих группах была сопоставима. Медиана частоты стула в группе исследования составила 4 дефекации в сутки, в группе сравнения – 2 дефекации в сутки ($p=0,13$).

Третьим по частоте симптомом ЯК в обеих группах являлась боль в животе. Боли, ассоциированные с актом дефекации, и тенезмы в группе исследования регистрировались в 22% (21) случаев, а в группе сравнения - в 34% случаев ($p=0,08$).

Из внекишечных проявлений ЯК в обеих группах наиболее часто присутствовали лихорадка и потеря веса. Артралгии без видимых признаков поражения суставов были характерны для детей группы исследования.

Отечный синдром у детей обеих групп был ассоциирован с выраженной активностью колита и гипоальбуминемией.

У детей группы исследования статистически значимо чаще наблюдалась гепатомегалия ($p=0,01$), частота спленомегалии достоверно не отличалась от группы сравнения ($p=0,06$).

До постановки диагноза ЯК каждый пятый пациент группы исследования наблюдался по поводу железодефицитной анемии, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($p<0,0001$).

Мы оценили активность ЯК у детей обеих групп на момент манифестации заболевания по данным медицинской документации (Рисунок 3).

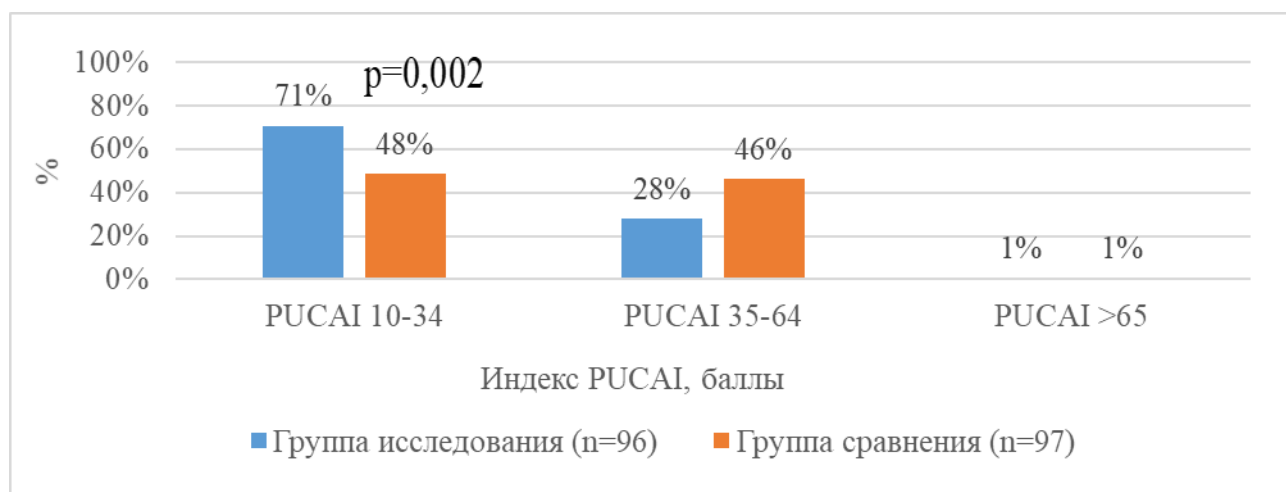


Рисунок 3. Активность ЯК в дебюте заболевания в зависимости от возраста манифестации

Большинство детей группы исследования имели минимальную активность ЯК в дебюте заболевания, ($p=0,002$). Тяжелая атака ЯК крайне редко наблюдалась в обеих группах. Активность ЯК на момент госпитализации в отделение гастроэнтерологии РДКБ была сопоставима в обеих группах ($p>0,05$) (Рисунок 4).

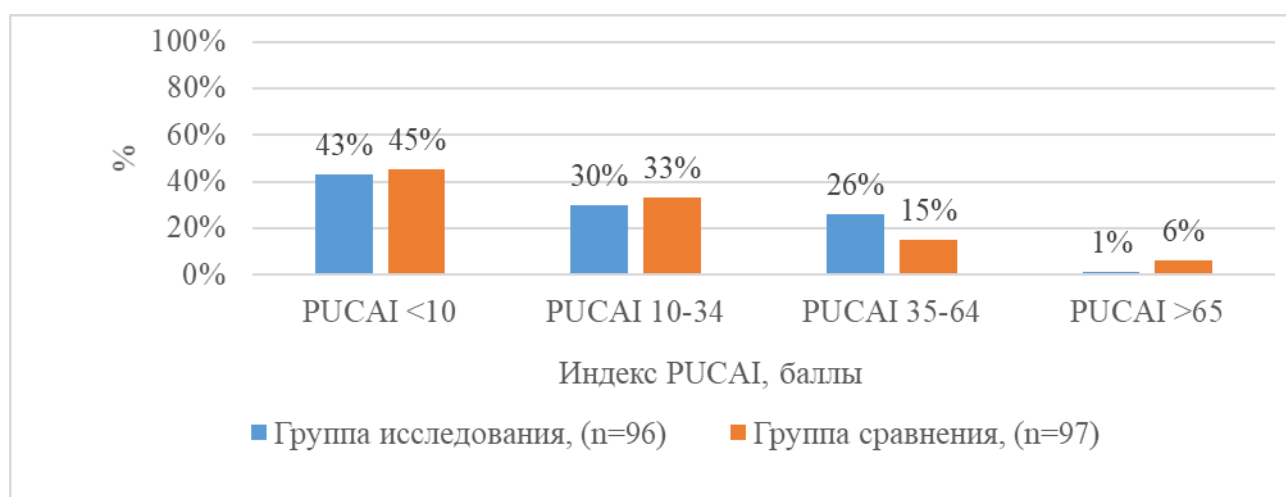


Рисунок 4. Активность ЯК на момент госпитализации в РДКБ в зависимости от возраста манифестации

На момент госпитализации большинство детей находилось в клинической ремиссии заболевания на фоне проводимой терапии.

Несмотря на аналогичную клиническую картину, срок постановки диагноза

ЯК в группе исследования занимал более длительное время, чем в группе сравнения. Медиана срока постановки диагноза у детей группы исследования составила 7,5 месяцев [6;12], а в группе сравнения – 4 месяца [3;5], ($p<0,001$).

3.3.2 Лабораторные характеристики ЯК с очень ранним началом

В рамках исследования проводилось сравнение основных лабораторных показателей (уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, СОЭ, СРБ, сывороточного железа, общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, ЩФ), уровня сывороточных иммуноглобулинов G, A, M и специфических маркеров (ANCA, фекальный кальпротектин) у детей группы исследования и группы сравнения на момент первой госпитализации в отделение гастроэнтерологии РДКБ. Сравнение основных лабораторных параметров, представлено в Таблице 12.

Таблица 12. Лабораторные показатели у детей с ЯК, Ме [Q1;Q3]

Параметр	ЯК с началом		p- значение
	до 6 лет, n=96	после 6 лет, n=97	
Гемоглобин, г/л	112 [108; 119]	120 [117; 127]	0,026
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,9 [5,6; 8,2]	8 [6,0; 10,7],	0,641
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	11,05 [9,3; 12,2],	7,7 [7,2;8,4]	$p<0,001$
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	4,8 [4.4; 5.3],	4 [3.4; 4.7],	$p=0,03$
Эозинофилы, $\times 10^9$ /л	0,236 [0,177; 0,315]	0,216 [0,146; 0,260]	$p=0,721$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	411 [359; 444],	299 [279; 328]	$p<0,001$
Общий белок, г/л	71 [69;72]	73 [70.3;74]	$p=0,131$
Альбумин, г/л	40 [39;41]	40 [39;42]	$p=0,937$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	817 [600;924]	938 [797;1020]	$p=0,12$

Для детей группы исследования были характерны более низкие цифры гемоглобина, более высокий уровень лейкоцитов и тромбоцитов, чем в группе сравнения.

В группе исследования статистически значимо чаще наблюдался лейкоцитоз: у 21 (22%) ребенка группы исследования уровень лейкоцитов превышал 15×10^9 /л, а в группе сравнения – только у 6 (6%) детей ($p=0,001$). Лейкопения ($<4 \times 10^9$ /л) в группе исследования не наблюдалась, в группе сравнения – у 2 (2%) детей. Нейтрофилез ($>8,5 \times 10^9$ /л) наблюдался одинаково часто в обеих группах: у 14 (15%) детей группы исследования и у 10 (10%) детей группы сравнения ($p=0,32$). Сдвиг лейкоцитарной формулы влево (уровень палочкоядерных нейтрофилов более 5%) имел место у 22 (23%) детей группы исследования и у 12 (12%) детей группы сравнения ($p=0,06$).

Уровень эозинофилов в клиническом анализе крови достоверно не различался между группами: в группе исследования периферическая эозинофилия наблюдалась у 9 (9%) детей, в группе сравнения – у 16 (16%) детей, ($p=0,2$).

Тромбоцитоз ($>450 \times 10^9$ /л) статистически значимо чаще наблюдался в группе исследования – у 37 (39%) детей, а в группе сравнения – только у 13% (13%) детей ($p=0,04$).

Мы проанализировали частоту встречаемости и степень выраженности анемии у детей с ЯК в обеих группах (Рисунок 5).

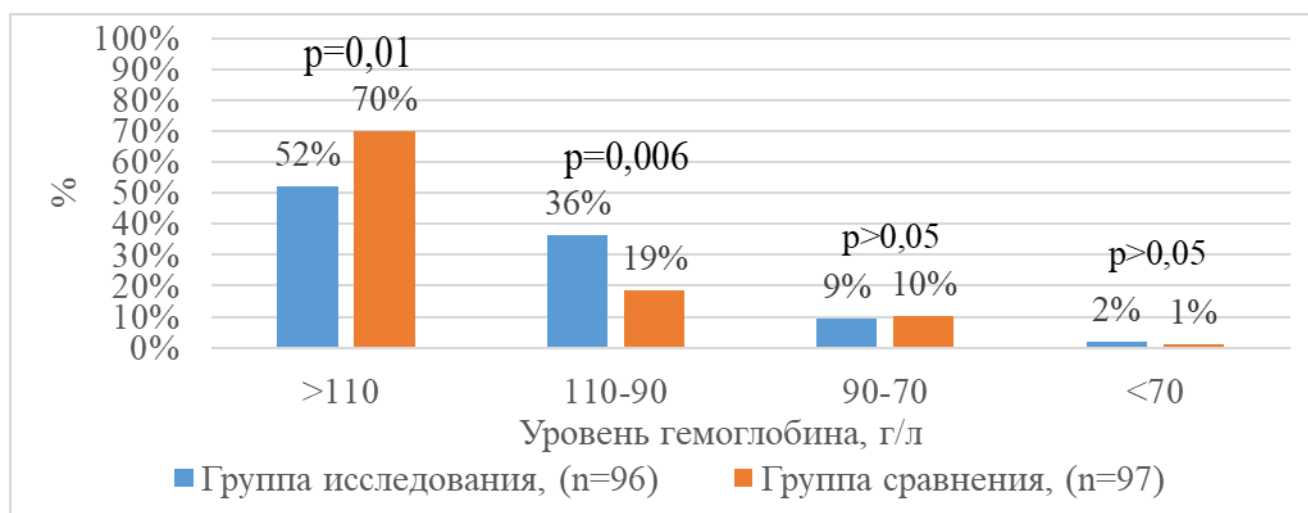


Рисунок 5. Уровень гемоглобина у детей с ЯК в зависимости от возраста манифестации

Как видно из Рисунка 5, снижение гемоглобина статистически значимо чаще наблюдалось у детей группы исследования, в частности с большей частотой наблюдалась анемия легкой степени, а среднетяжелая и тяжелая анемия встречались одинаково редко в обеих группах. В то же время снижение уровня сывороточного железа являлось частой находкой в обеих группах ($p=0,14$): у 63 (66%) детей группы исследования и у 53 (55%) детей группы сравнения концентрация железа была ниже нормальных значений (9 мкмоль/л).

Ускорение СОЭ наблюдалось у 19 (20%) детей группы исследования и 15 (15%) детей группы сравнения, различие не достигало статистической значимости ($p=0,25$). Повышение СРБ статистически значимо чаще наблюдалось в группе исследования - у 21 (22%) ребенка, а в группе сравнения - только у 9 (9%) детей ($p=0,02$).

Гипопротеинемия имела место только у 4 (4%) детей группы исследования и у 2 (2%) детей группы сравнения ($p=0,445$), гипоальбуминемия - у 8 (8%) детей группы исследования и у 12 (12%) детей группы сравнения, ($p>0,05$).

Уровень АЛТ и АСТ у большинства детей обеих групп находился в пределах референсных значений. В группе исследования повышение АЛТ и АСТ выше 45 МЕ/л было зарегистрировано у 14 (15%) и 16 (17%) детей соответственно, а в группе сравнения – у 14 (14%) и 10 (10%) детей. Повышение гамма-ГТ выше 45 МЕ/л наблюдалось у 15 (16%) детей группы исследования и у 11 (11%) детей группы сравнения, повышение ЩФ выше 350 ЕД/л - у 9 (9%) детей группы исследования и у 6 (6%) детей группы сравнения. Все выявленные различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

Концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG была исследована у 89 (92,7%) детей группы исследования и у 90 (92,8%) детей группы сравнения. Сравнение уровня сывороточных иммуноглобулинов у детей с ЯК представлено на Рисунке 6.

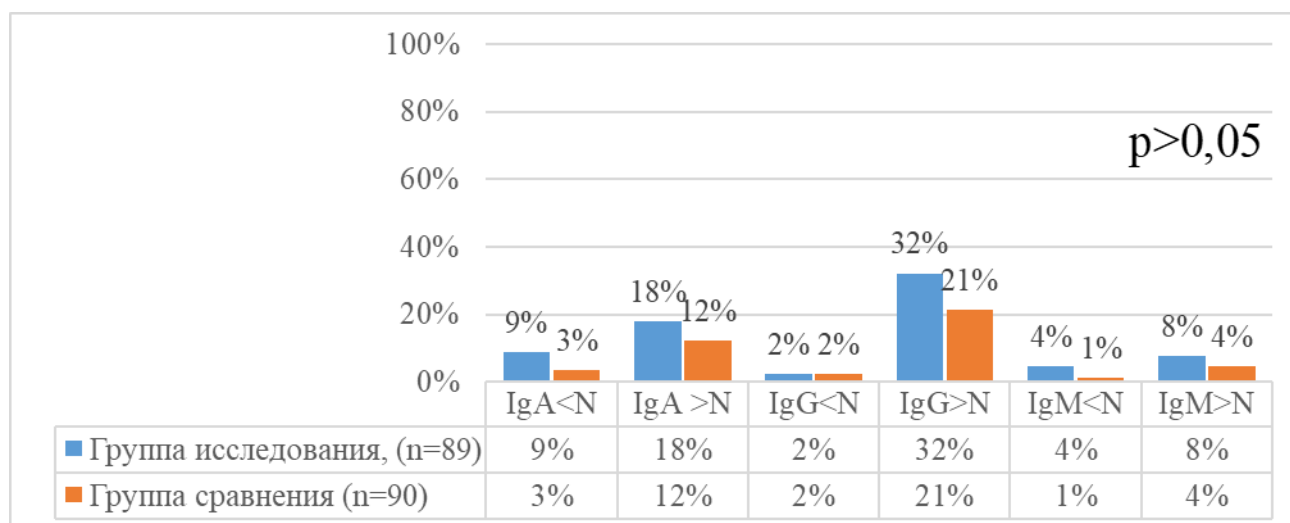


Рисунок 6. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с ЯК в зависимости от возраста манифестации

В обеих группах наиболее часто регистрировалось повышение уровня сывороточного IgG, реже наблюдалось повышение уровня сывороточных IgA и IgM. Наиболее часто в обеих группах наблюдалось снижение сывороточного IgA, с меньшей частотой наблюдалось снижение других классов иммуноглобулинов.

Исследование ANCA было проведено 80 (83,3%) детям группы исследования и 82 (84,5%) детям группы сравнения, но положительный результат был получен только у 24 (26%) детей группы исследования и 26 (32%) детей группы сравнения, ($p=0,932$).

Фекальный кальпротектин был исследован у 58 (60,4%) детей группы исследования и 66 (68%) детей группы сравнения. У большинства детей обеих групп уровень кальпротектина превышал 150 мкг/г: в группе исследования – у 47 (81%) детей, а в группе сравнения – у 55 (83%) детей. Анализ уровня кальпротектина у детей с ЯК представлен на Рисунке 7.

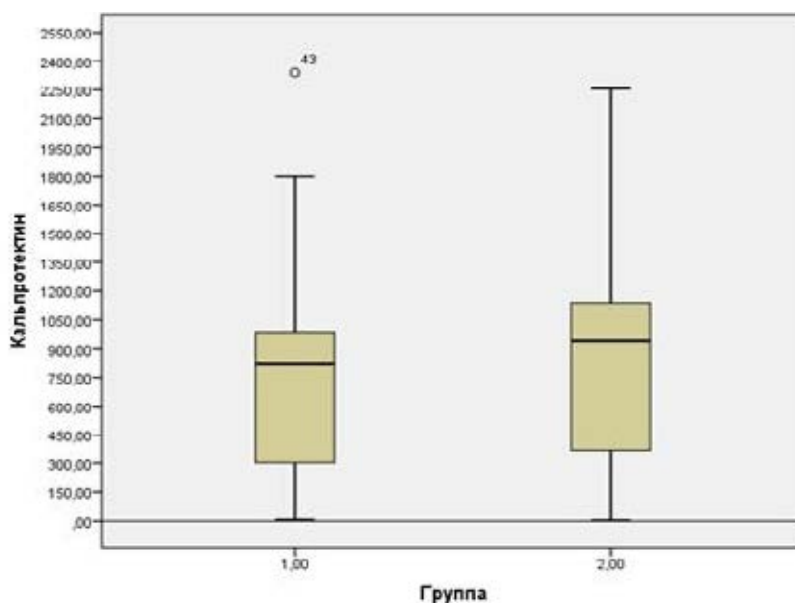


Рисунок 7. Показатели кальпротектина у детей с ЯК: 1 - группа исследования (n=58), 2 - группа сравнения, (n=66)

Достаточно высокие значения кальпротектина в обеих группах свидетельствуют о высокой диагностической ценности данного маркера.

3.3.3 Особенности эндоскопической картины ЯК с очень ранним началом

Эндоскопическое исследование, включавшее ЭГДС и илеоколоноскопию, проводилось всем детям группы исследования (96 детей) и группы сравнения (97 детей) в отделении гастроэнтерологии РДКБ. У 4 детей (4,2%) группы исследования осмотр терминального отдела подвздошной кишки не был выполнен из-за выраженных воспалительных изменений.

Мы проанализировали локализацию и характер поражения ЖКТ у детей обеих групп (Таблица 13).

Таблица 13. Локализация поражения при эндоскопическом исследовании у детей с ЯК, кол-во (%), $p > 0,05$

Уровень поражения	ЯК с началом	
	до 6 лет, n=96	после 6 лет, n=97
Пищевод:	3 (3%)	3 (3%)
- эрозивный эзофагит	2 (2%)	2 (2%)
- кандидозный эзофагит	1 (1%)	1 (1%)
Желудок:	7 (7%)	8 (8%)
- эрозивный гастрит	5 (4%)	7 (7%)
- геморрагический гастрит	2 (2%)	1 (1%)
12-перстная кишка:		
- эрозивный дуоденит	5 (5%)	5 (5%)
Терминальный отдел подвздошной кишки:	n=92	n=97
- всего	16 (17%)	14 (14%)
- эрозивный илеит	14 (15%)	12 (12%)
- язвенный илеит	1 (1%)	2 (2%)
Слепая кишка *	81 (84%)	57 (59%)
Ободочная кишка*	86 (90%)	60 (62%)
Сигмовидная кишка	89 (93%)	91 (94%)
Прямая кишка	91 (95%)	93 (96%)

* $p=0,001$

Согласно полученным данным, для детей группы исследования было характерно вовлечение в воспалительный процесс всех отделов толстой кишки (Рисунок 8).

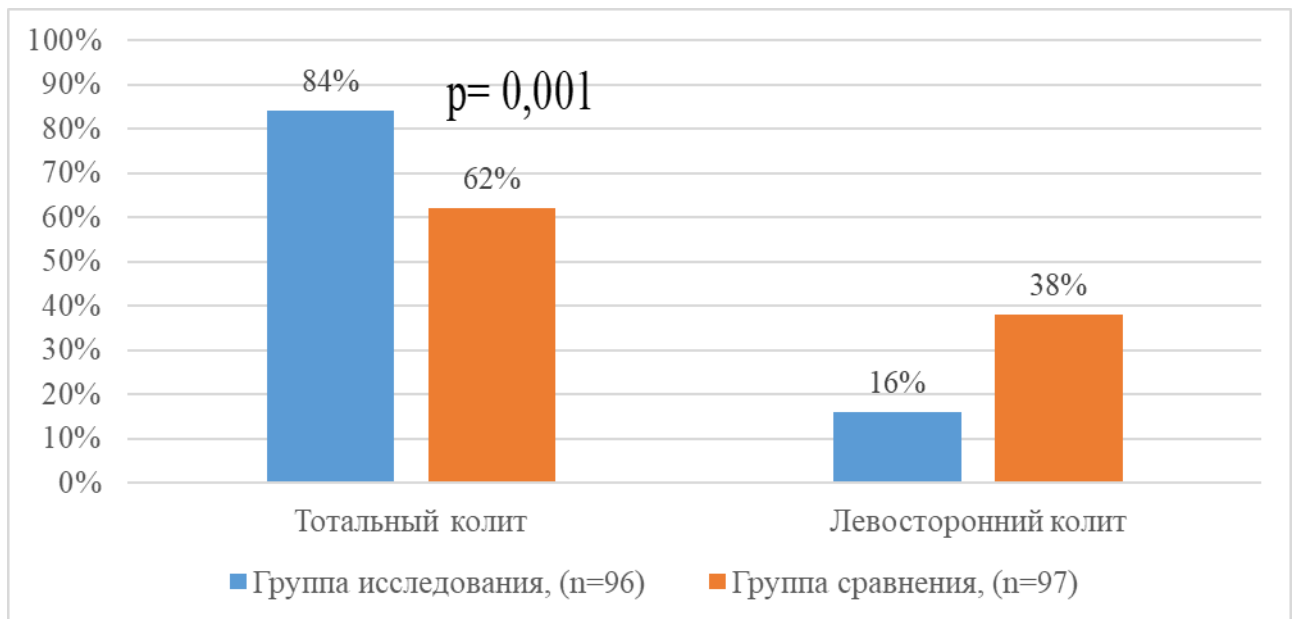


Рисунок 8. Протяженность поражения у детей с ЯК в зависимости от возраста манифестации

Тотальный колит превалировал в группе исследования и наблюдался статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,001$).

Дистальный градиент воспалительной активности прослеживался только у 19 (20%) детей группы исследования и 29 (30%) детей группы сравнения, ($p = 0,13$). Проксимальный градиент воспалительной активности наблюдался у 1 (1%) ребенка в каждой из групп. У всех остальных детей патологические изменения слизистой оболочки прослеживались равномерно на всем протяжении толстой кишки.

Несмотря на тотальный характер колита у большинства детей группы исследования, частота встречаемости ретроградного илеита значительно не отличалась от группы сравнения. У всех детей обеих групп поражение подвздошной кишки было ассоциировано с тотальным колитом, а патологические изменения соответствовали таковым в толстой кишке. Язвенный илеит во всех случаях был ассоциирован с выраженной эндоскопической активностью в толстой кишке.

У 5 (5%) детей группы исследования сигмовидная и прямая кишка оставались интактны: 4 из них получали специфическую терапию на момент

госпитализации, у 1 ребенка имел место правосторонний колит. В группе сравнения 4 (4%) ребенка не имели макроскопических изменений в сигмовидной и прямой кишке: 3 из них находились в эндоскопической ремиссии на фоне специфической терапии, у 1 ребенка присутствовало поражение правых отделов.

Мы проанализировали частоту эндоскопических изменений в обеих группах (Таблица 14).

Таблица 14. Частота эндоскопических признаков ЯК в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p > 0,05$

Эндоскопический признак	ЯК с началом	
	до 6 лет, n=96	после 6 лет, n=97
Отек слизистой оболочки	87 (91%)	94 (97%)
Контактная кровоточивость	81 (84%)	80 (82%)
Эрозии	77 (80%)	82 (85%)
Зернистость слизистой оболочки*	44 (46%)	29 (30%)
Гиперплазия GALT	31 (32%)	28 (29%)
Язвы	12 (13%)	6 (6%)
Псевдополипы	4 (4%)	7 (7%)

* $p=0,03$

Практически у всех детей в обеих группах присутствовали отек слизистой оболочки кишки, контактная кровоточивость и эрозивное поражение слизистой оболочки. Язвенное поражение наблюдалось достаточно редко в обеих группах. Самым редким эндоскопическим признаком ЯК являлось наличие псевдополипов.

Распространение воспалительного процесса в проксимальном направлении при катamnестическом наблюдении наблюдалось у 15 (16%) детей группы исследования и у 10 (10%) детей группы сравнения, различие не достигало статистической значимости ($p=0,29$).

3.3.4 Особенности морфологической картины ЯК с очень ранним началом

Биопсия слизистой оболочки выполнялась всем детям с ЯК в обеих группах при проведении илеоколоноскопии, биоптаты брались из терминального отдела подвздошной кишки и всех отделов толстой кишки: слепой, поперечно-ободочной, сигмовидной и прямой (Таблица 15).

Таблица 15. Частота гистологических признаков ЯК в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p > 0,05$

Гистологический признак	ЯК с началом	
	до 6 лет, n=96	после 6 лет, n=97
Лимфоплазмочитарная инфильтрация	96 (100%)	96 (99%)
Нейтрофильная инфильтрация	74 (77%)	75 (77%)
Эозинофильная инфильтрация	58 (60%)	68 (70%)
Деформация крипт (укорочение, ветвление, расширение просвета крипт)	55 (57%)	59 (61%)
Криптиты	44 (46%)	47 (48%)
Крипт-абсцессы	32 (33%)	33 (34%)
Эрозии*	38 (40%)	20 (21%)
Язвы	3 (3%)	1 (1%)
Псевдополипы	5 (5%)	3 (3%)
Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки	32 (33%)	33 (34%)
Панетоклеточная метаплазия	18 (19%)	26 (27%)
Гиперплазия GALT	18 (19%)	11 (11%)
Уменьшение количества бокаловидных клеток	9 (9%)	16 (16%)
Укорочение ворсин слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки	n=92 9 (10%)	n=97 8 (8%)
Апоптотические тельца	1 (1%)	-

* $p=0,005$

Согласно данным Таблицы 15, основными гистологическими признаками ЯК, независимо от возраста манифестации, являлись лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов в составе воспалительного инфильтрата. У половины детей отсутствовало нарушение архитектоники крипт, менее, чем у трети детей обеих групп имели место характерные для ЯК криптиты и крипт-абсцессы. Эрозии при гистологическом исследовании статистически значимо чаще выявлялись у детей группы исследования.

Практически у всех детей группы исследования (98%, 94 ребенка) и группы сравнения (98%, 95 детей) имел место непрерывный характер воспалительного инфильтрата, дискретный воспалительный инфильтрат присутствовал только у 2 (2%) детей, что могло быть объяснено ранее проведенной терапией ЯК.

Микроскопическое поражение терминального отдела подвздошной кишки наблюдалось у 3 (3%) детей группы исследования, у которых при илеоскопии не было выявлено патологических изменений. В группе сравнения аналогичная дискордантность эндоскопической и гистологической картины не наблюдалась, ($p=0,18$). Микроскопические изменения слизистой оболочки прямой кишки присутствовали у всех детей обеих групп, независимо от наличия макроскопического поражения при эндоскопическом исследовании.

У 2 (2%) детей группы исследования в биоптатах присутствовали мелкие гранулемы, находившиеся в непосредственной близости от разрушенной крипты, поэтому не были расценены как гранулемы, характерные для БК.

3.3.5 Особенности терапии ЯК с очень ранним началом

Анализ данных медицинской документации показал, что дети группы исследования на момент поступления в отделение гастроэнтерологии РДКБ статистически значимо реже получали специфическую терапию по сравнению с детьми группы сравнения – в 68% (65 детей) и 81% (79 детей) случаев соответственно ($p=0,032$).

При сравнении подходов к терапии было выявлено, что ГКС что при первой

атаке ЯК в группе исследования назначались с статистически значимо чаще - в 44% случаев (42 ребенка), а в группе сравнения – в 29% случаев (28 детей) ($p=0,037$).

На индукционную терапию препаратами 5-АСК в группе исследования ответили только 54 (56%) ребенка, что было статистически значимо меньше, чем в группе сравнения, где на терапию 5-АСК ответили 69 (71%) детей ($p=0,036$). В качестве поддерживающей терапии первой линии большинство детей обеих групп получали препараты 5-АСК: в группе исследования – 70 (73%) детей (Рисунок 9), в группе сравнения – 84 (87%) детей (Рисунок 10), ($p=0,02$).

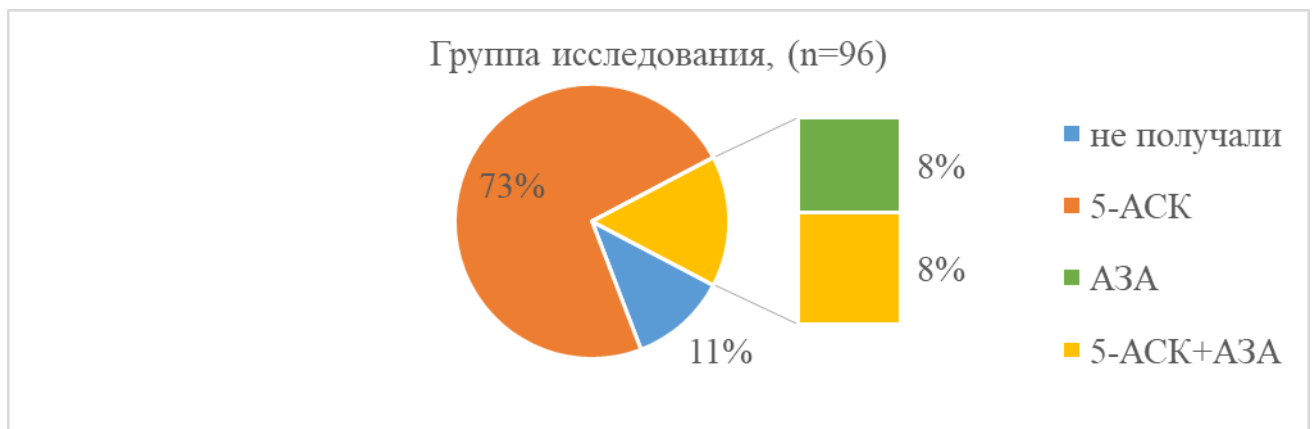


Рисунок 9. Поддерживающая терапия первой линии у детей с ЯК в группе исследования



Рисунок 10. Поддерживающая терапия первой линии у детей с ЯК в группе сравнения

Согласно данным Рисунков 9 и 10, раннее назначение азатиоприна с большей частотой наблюдалось в группе исследования - в 16% случаев (15 детей), а в группе сравнения – в 3% случаев (3 ребенка), ($p=0,003$).

Наиболее широко, независимо от возраста, детям с ЯК назначались препараты 5-АСК (сульфасалазин и препараты месалазина – саллофальк и пентаса) - они применялись у всех детей обеих групп как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Побочные реакции на препараты данной группы наблюдались только у 4 (4%) детей группы исследования и у 3 (3%) детей группы сравнения. Реакции на сульфасалазин и препараты месалазина наблюдались с одинаковой частотой. У 2 детей группы исследования и 1 ребенка группы сравнения имел место лекарственный панкреатит, у 2 детей группы исследования и 2 детей группы сравнения наблюдалась аллергическая сыпь.

При катamnестическом наблюдении на монотерапии препаратами 5-АСК оставались только 16 (17%) детей группы исследования и 17 (18%) детей группы сравнения ($p=1$), остальные дети требовали эскалации терапии.

ГКС применялись для индукции ремиссии у 67 (70%) детей группы исследования и у 57 (59%) детей группы сравнения ($p=0,133$). Более трети детей обеих групп (29 (43%) детей группы исследования и 18 (32%) детей группы сравнения) получили более 1 курса ГКС ($p=0,393$).

Гормонорезистентность, под которой понималось отсутствие клинического ответа на терапию ГКС независимо от способа введения препарата, наблюдалась в группе исследования в 6% случаев (4 ребенка), в группе сравнения - в 7% случаев (4 ребенка), ($p=1$). Гормонозависимость, под которой понималось обострение заболевания на фоне постепенной отмены ГКС или в течение 12 недель после отмены ГКС, развивалась в 60% случаев (40 детей) в группе исследования и в 70% случаев (40 детей) в группе сравнения ($p=0,261$). При катamnестическом наблюдении терапия ГКС не была ассоциирована с задержкой физического развития у детей с очень ранним началом ЯК, ($p=0,578$).

Иммуносупрессоры получало большинство детей обеих групп – 73 (76%) ребенка группы исследования и 73 (75%) ребенка группы сравнения. Основными

показаниями к назначению иммуносупрессивной терапии являлись гормонозависимость и сохранение эндоскопической активности на фоне поддерживающей терапии 5-АСК. Как поддерживающая терапия второй линии, как правило, назначался азатиоприн, альтернативные иммуносупрессоры (микофенолата мофетил, такролимус, сиролимус, метотрексат) применялись только у 8 (11%) детей группы исследования и 3 (4%) детей группы сравнения, получавших иммуносупрессивную терапию ($p=0,212$). Циклоспорин А применялся для индукции ремиссии только у 2 детей группы сравнения ($p=0,397$). Основные побочные реакции на азатиоприн включали панкреатит и лейкопению и наблюдались у 5 (7%) детей группы исследования и 10 (14%) детей группы сравнения ($p=0,275$).

Биологическая терапия назначалась в качестве индукции и поддержания ремиссии при сохранении клинической и эндоскопической активности колита на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, являлась терапией выбора при гормонорезистентности и гормонозависимости или непереносимости тиопуринов. Исходы применения антицитокиновой терапии в группе исследования и в группе сравнения представлены на Рисунке 11 и Рисунке 12 соответственно.



Рисунок 11. Антицитокиновая терапия в группе исследования

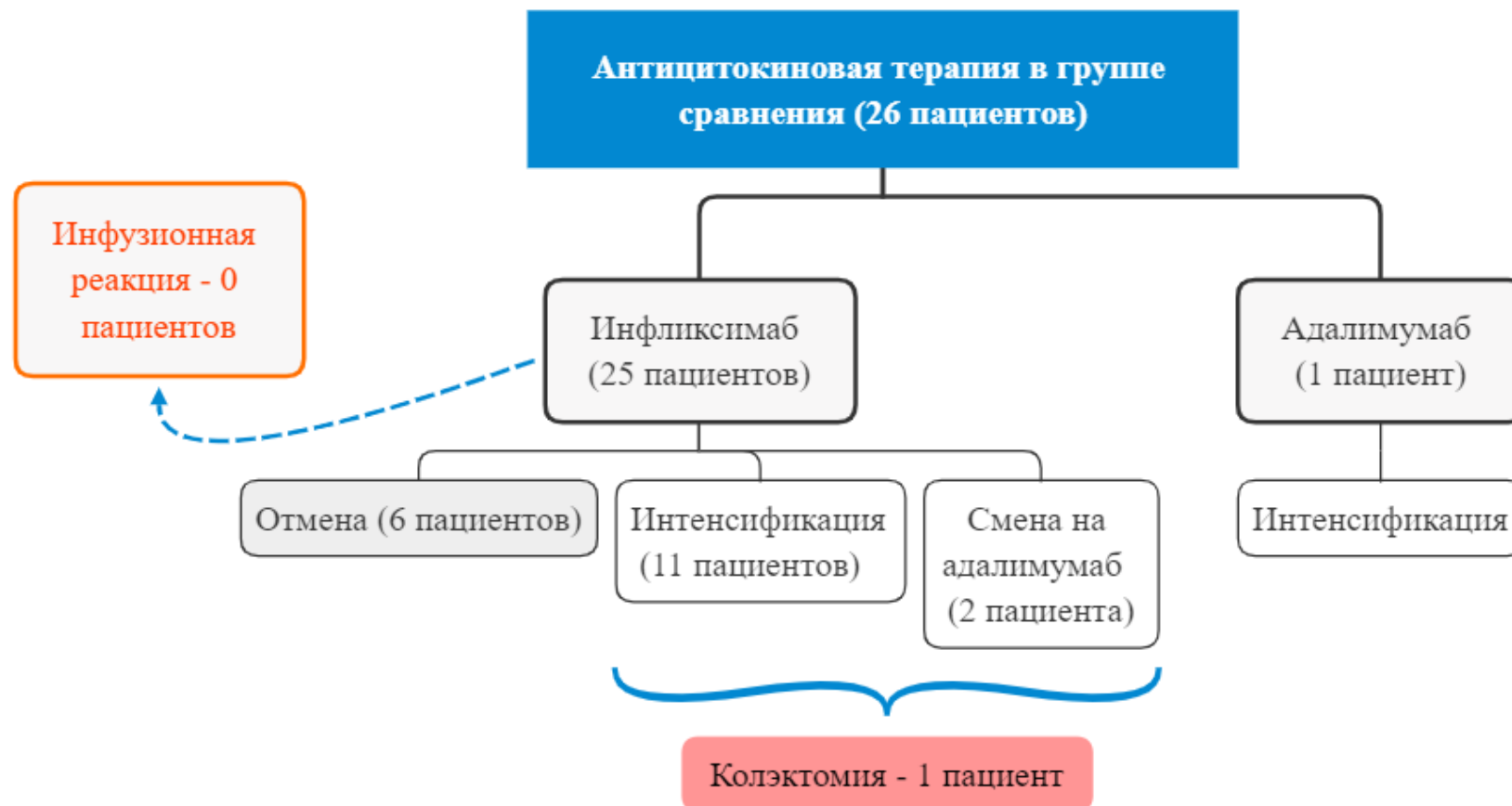


Рисунок 12. Антицитокиновая терапия в группе сравнения

Основной группой применяемых препаратов являлись ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб), которые получали 26 (27%) детей группы исследования и 26 (27%) детей группы сравнения, один ребенок группы исследования получал ведолизумаб. Первой линией биологической терапии являлся инфликсимаб, только 2 ребенка группы исследования и 1 пациент группы сравнения первично получали адалимумаб. В группе исследования 14 детям (54%) биологическая терапия была назначена офф-лейбл в возрасте до 6 лет по решению врачебной комиссии: 13 детям был назначен инфликсимаб, 1 ребенку – адалимумаб. Показанием к назначению антицитокиновой терапии стали гормонорезистентность (4 ребенка) и развитие гормонозависимости (10 детей).

Немедленные инфузионные реакции на введение инфликсимаба в виде затрудненного дыхания и тахикардии с большей частотой развивались у детей, получавших препарат в возрасте до 6 лет (4 из 13 детей), из 36 детей (11 детей группы исследования и 25 детей группы сравнения), получавших инфликсимаб после 6 лет, только у 1 ребенка развилась инфузионная реакция ($p=0,015$). Реакции носили немедленный характер, купировались после прекращения инфузии препарата и не имели отдаленных последствий.

Интенсификация режима введения ингибиторов ФНО с одинаковой частотой требовалась в обеих группах – у 13 (50%) детей группы исследования и у 12 (46%) детей группы сравнения, ($p=1$). Тем не менее, смена инфликсимаба на адалимумаб более часто производилась в группе исследования – у 9 (35%) детей, в то время как в группе сравнения только у 2 (8%) детей ($p=0,018$). У одного ребенка группы исследования был произведен переход с адалимумаба на ведолизумаб по решению врачебной комиссии в связи с первичной резистентностью к ингибиторам ФНО. У 4 детей группы исследования переход на адалимумаб был связан с инфузионной реакцией на инфликсимаб, у 5 детей - с потерей ответа на инфликсимаб, в т.ч. после сокращения интервалов между введениями препарата. В группе сравнения всем детям переход был произведен в связи с потерей ответа на инфликсимаб. Несмотря на оптимизацию антицитокиновой терапии, в группе исследования 6 детям, получавшим

биологическую терапию, была проведена тотальная колэктомия в связи с невозможностью достижения клинической ремиссии колита, в группе сравнения из всех детей, получающих биологическую терапию, колэктомия была проведена только 1 ребенку ($p=0,099$). У 5 (35,7%) детей группы исследования, которым антицитокиновая терапия была инициирована в возрасте до 6 лет, клиническая ремиссия заболевания сохранялась более 1 года.

Всего при катамнестическом наблюдении глубокая ремиссия колита статистически значимо чаще достигалась в группе исследования – в 51% случаев (49 детей), чем в группе сравнения - в 35% случаев (34 детей), ($p=0,03$). В то же время процент резистентного течения ЯК был выше в группе исследования: у 16 (17%) детей группы исследования не была достигнута клиническая ремиссия, а в группе сравнения клиническая активность сохранялась только у 5 (5%) детей ($p=0,01$). Данное наблюдение подтверждается более высоким процентом колэктомий – в группе исследования он составлял 10% (10 детей), в то время как в группе сравнения – 2% (2 ребенка), ($p=0,018$). У 3 детей группы исследования в послеоперационном периоде после формирования илеоанального анастомоза имело место эрозивное поражение терминального отдела подвздошной кишки, потребовавшее возобновления антицитокиновой терапии.

3.4 Особенности БК с очень ранним началом

Мы проанализировали данные клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований и ответ на терапию у детей с очень ранним началом БК (группа исследования) и детей с началом БК после 6 лет (группа сравнения).

3.4.1 Особенности клинической картины БК с очень ранним началом

Мы сравнили клинические проявления БК у детей исследуемых групп (Таблица 16).

Таблица 16. Частота клинических симптомов БК у детей в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p>0,05$

Клинические симптомы	БК с началом	
	до 6 лет, n=30	после 6 лет, n=31
Диарея	67 (67%)	14 (45%)
Кровь в стуле*	19 (63%)	10 (32%)
• минимальная	11 (37%)	6 (19%)
• умеренная	7 (23%)	3 (23%)
• обильная	1 (3%)	1 (3%)
Боли в животе*	16 (53%)	27 (87%)
Ночные дефекации	2 (7%)	0
Перианальное поражение	10 (33%)	12 (39%)
• анальные трещины	5 (17%)	4 (13%)
• параректальные свищи	4 (13,3)	6 (19%)
• парапроктит	3 (10%)	4 (13%)
• анальные бахромки	3 (10%)	6 (19%)
• сочетанное поражение	3 (10%)	6 (19%)
Рвота	9 (30%)	8 (26%)
Потеря массы тела	13 (43%)	18 (58%)

Продолжение Таблицы 16.

Лихорадка	12 (40%)	14 (45%)
Стоматит	10 (33%)	5 (16%)
Анемия	9 (30%)	5 (16%)
Задержка физического развития	8 (27%)	6 (19%)
Дефицит массы тела	8 (27%)	15 (48%)
Длительный субфебрилитет	7 (23%)	11 (35%)
Артралгии	6 (20%)	3 (10%)
Гепатомегалия	5 (17%)	1 (3%)
Артрит	4 (13%)	0
ПСХ	3 (10%)	1 (3%)
Реактивный гепатит	2 (7%)	0
Гепатомегалия	5 (17%)	1 (3%)
Отёчный синдром	0	1 (3%)
Спленомегалия	1 (3%)	0

* $p < 0,05$

Согласно данным Таблицы 16 ведущим симптомом БК в группе исследования являлась диарея: только у 5 (17%) детей стул был оформлен, у большинства детей стул был кашицеобразным или водянистым (19 (63%) и 6 (20%) детей соответственно). В группе сравнения диарея была третьим по частоте симптомом: оформленный стул имели 10 (32%) детей, половина детей имела кашицеобразный стул (48%, 16 детей), водянистый стул наблюдался у 6 (19%) детей. Различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Мы сравнили кратность дефекаций между группами, результаты представлены в Таблице 17.

Таблица 17. Частота стула у детей с БК, кол-во (%), $p > 0,05$

Частота стула	БК с началом	
	до 6 лет, n=30	после 6 лет, n=31
0-2	10 (33%)	17 (55%)
3-5	12 (40%)	9 (29%)
6-8	6 (20%)	3 (10%)
>8	2 (7%)	2 (6%)

Значимой разницы в частоте дефекаций между двумя группами зафиксировано не было: медиана частоты стула в группе исследования составляла 4 дефекации в сутки [2;5], в группе сравнения – 2 дефекации в сутки [1;4] ($p=0,13$).

Вторым по частоте клиническим проявлением БК в группе исследования являлась примесь крови в стуле, наблюдавшаяся более, чем у половины детей, а в группе сравнения – только у трети детей. Различие было статистически значимым ($p=0,02$).

Третьим по частоте симптомом БК в группе исследования являлись боли в животе, которые в группе исследования наблюдались статистически значимо реже ($p=0,005$). У 6 (20%) детей группы исследования и 3 (10%) детей группы сравнения боли были ассоциированы с актом дефекации, ($p=0,3$).

Внекишечные проявления были зарегистрированы у 18 (60%) детей группы исследования и 10 (32%) детей группы сравнения ($p=0,041$). Наиболее часто наблюдались потеря массы тела, лихорадка и стоматит.

Мы проанализировали активность БК в обеих группах на момент госпитализации РДКБ (Рисунок 13).

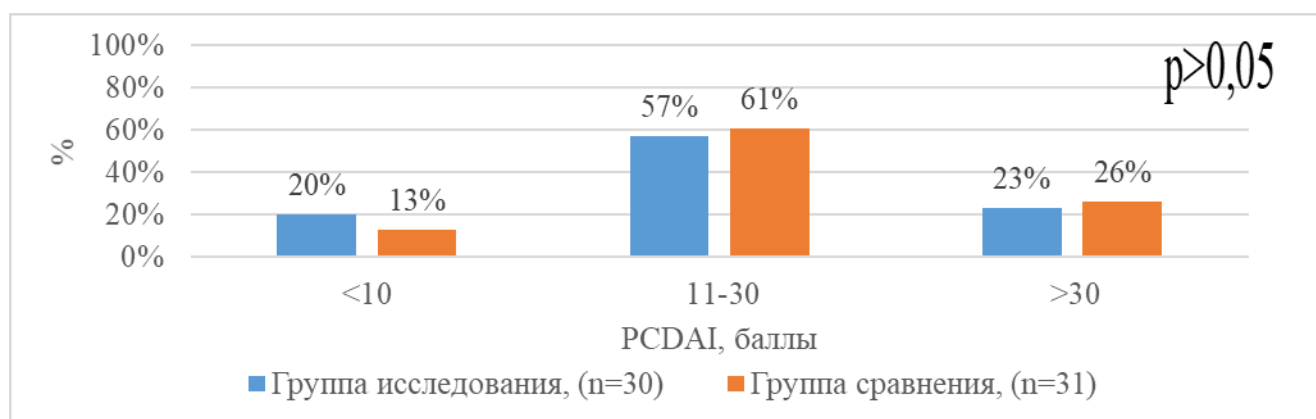


Рисунок 13. Активность БК на момент госпитализации в РДКБ

На момент госпитализации в отделение гастроэнтерологии РДКБ у большинства детей обеих групп отмечалась низкая активность БК, выраженная активность наблюдалась менее, чем у трети детей.

Характер течения БК достоверно не различался между группами (Рисунок 14).

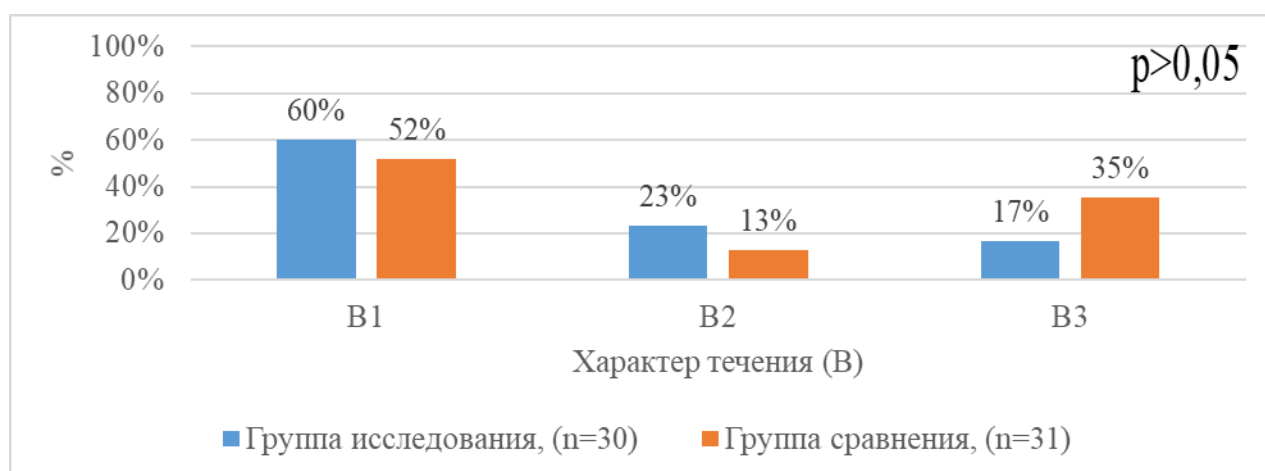


Рисунок 14. Характер течения БК в зависимости от возраста манифестации

У большинства детей обеих групп имела место не стенозирующая и не пенетрирующая (воспалительная) форма болезни Крона (B1), реже наблюдались стриктурирующая форма (B2) и пенетрирующая форма БК (B3). Однако формирование внутрибрюшного инфильтрата было характерно в первую очередь для группы сравнения, где данное осложнение встречалось у 5 (16%) детей, а в группе исследования не встречалось ($p=0,05$).

3.4.2. Лабораторные характеристики БК с очень ранним началом

Мы сравнили лабораторные показатели у детей с БК, в зависимости от возраста начала, результаты представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Данные лабораторных анализов у детей с БК в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p > 0,05$

Лабораторный признак	БК с началом	
	до 6 лет, n=30	после 6 лет, n=31
Анемия	11 (37%)	11 (35%)
• Легкой степени (110-90 г/л)	7 (23%)	9 (29%)
• Средней степени (90-70 г/л)	4 (13%)	2 (7%)
Снижение сывороточного железа (<9 мкмоль/л)	20 (67%)	23 (74%)
Латентный дефицит железа	10 (33%)	14 (45%)
Лейкоцитоз ($>15 \times 10^9/\text{л}$)	5 (17%)	2 (7%)
Нейтрофилез ($> 8,5 \times 10^9/\text{л}$)	2 (7%)	7 (23%)
Палочкоядерный сдвиг ($>5\%$)	5 (17%)	5 (16%)
Эозинофилия ($>5\%$)	2 (7%)	3 (10%)
Тромбоцитоз ($>450 \times 10^9/\text{л}$)	13 (43%)	9 (29%)
Ускорение СОЭ	12 (40%)	13 (42%)
Повышение концентрации СРБ	13 (43%)	16 (52%)
Гипопротеинемия	2 (7%)	2 (6%)
Гиперпротеинемия ($>85 \text{ г/л}$)	3 (10%)	0
Гипоальбуминемия ($<35 \text{ г/л}$)	7 (23%)	12 (39%)
Повышение АЛТ	5 (17%)	2 (7%)
Повышение АСТ	5 (17%)	0
Повышение гамма-ГТ	4 (13%)	2 (7%)
Повышение ЩФ	4 (13%)	0

Согласно полученным данным, наиболее часто у детей с БК в обеих группах наблюдались снижение концентрации сывороточного железа, в т.ч. латентный дефицит железа. Медиана концентрации сывороточного железа в группе

исследования составила 5,6 мкмоль/л [4,0;9,3], а в группе сравнения – 4,4 мкмоль/л [3,0;8,0], различие не достигало статистической значимости ($p=0,189$).

Анемия присутствовала у трети детей с БК, уровень гемоглобина был сопоставим между группами. Средний уровень гемоглобина в группе исследования составлял $113,4 \pm 3,5$ г/л, а в группе сравнения – $116,8 \pm 3,1$ г/л ($p=0,5$).

Уровень лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в обеих группах был сопоставим. Медиана уровня лейкоцитов в группе исследования составляла $10,4 \times 10^9/\text{л}$ [$8,7 \times 10^9$; $12,1 \times 10^9$], в группе сравнения – $8 \times 10^9/\text{л}$ [$6,9 \times 10^9$; $10,9 \times 10^9$] ($p=0,061$). Медиана уровня нейтрофилов в группе исследования составила $4,6 \times 10^9/\text{л}$ [$4,0 \times 10^9$; $6,4 \times 10^9$], в группе сравнения – $4,6 \times 10^9/\text{л}$ [$4,2 \times 10^9$; $7,5 \times 10^9$], ($p=0,806$). Средний уровень тромбоцитов в группе исследования составил $450 \pm 33,5 \times 10^9$, а в группе сравнения – $376 \pm 23,8 \times 10^9$, ($p=0,073$).

Воспалительные маркеры – СОЭ и СРБ – были повышены у половины детей обеих групп.

Уровень общего белка достоверно не различался между группами: его медиана в группе исследования составляла 71 г/л [69;75], а в группе сравнения – 69 г/л [63;76], ($p=0,21$). Средний уровень концентрации альбумина в группе исследования был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, он составлял $38,5 \pm 1,4$ г/л, а в группе сравнения – $34,2 \pm 1,4$ г/л ($p=0,04$).

Сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM, IgG были исследованы у всех детей с БК, их сравнительная характеристика представлена на Рисунке 15.

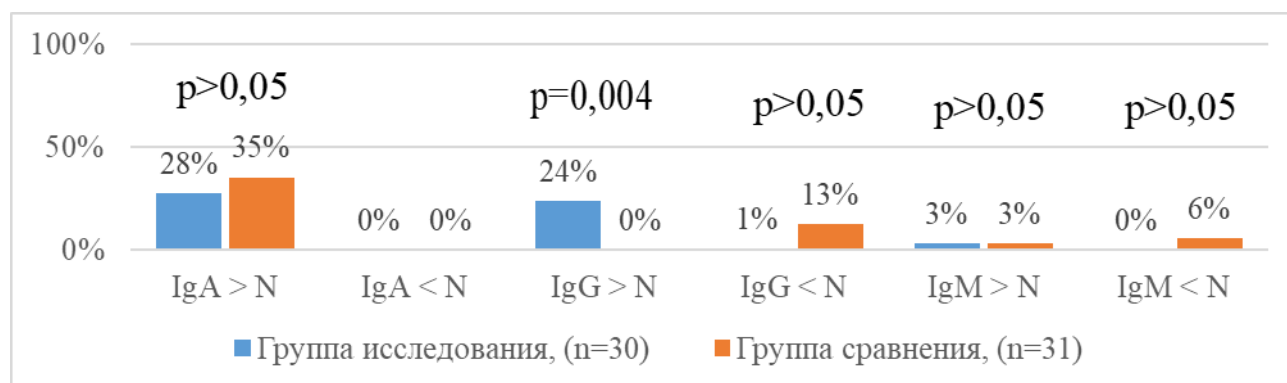


Рисунок 15. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с БК

Наиболее часто у детей с БК отмечалось повышение сывороточного IgA, независимо от возраста манифестации. Повышение уровня сывороточного IgG было характерно для группы исследования и не характерно для группы сравнения. Уровень сывороточного IgM практически у всех детей оставался в пределах нормальных значений.

Исследование ANCA было проведено 23 (76,7%) детям группы исследования и 25 (81%) детям группы сравнения. В диагностическом титре ANCA определялись с одинаково низкой частотой в обеих группах: у 3 (13%) детей группы исследования и у 3 (12%) детей группы сравнения ($p=1$).

Фекальный кальпротектин был исследован у 17 (56,7%) детей группы исследования и 15 (48,4%) детей группы сравнения. Уровень кальпротектина превышал 250 мкг/г в 82% случаев (14 детей) в группе исследования и в 93% случаев (14 детей) в группе сравнения. Медиана уровня фекального кальпротектина в группы исследования составила 894 мкг/г [567;944], а в группе сравнения - 827 мкг/г [312;980], т.е. практически у всех обследованных детей фекальный кальпротектин в несколько раз превышал референсные значения. Выявленные различия не имели статистической значимости ($p=0,882$).

3.4.3 Особенности эндоскопической картины БК с очень ранним началом

При анализе эндоскопической картины БК учитывались протяженность и непрерывность поражения, а также характер эндоскопических изменений.

Мы проанализировали локализацию БК в соответствии с Парижской классификацией ВЗК от 2009 г., согласно которой выделяются следующие локализации БК (Рисунок 16):

- L1 – терминальный илеит,
- L2 – колит,
- L3 – илеоколит,
- L4 – поражение верхних отделов ЖКТ.

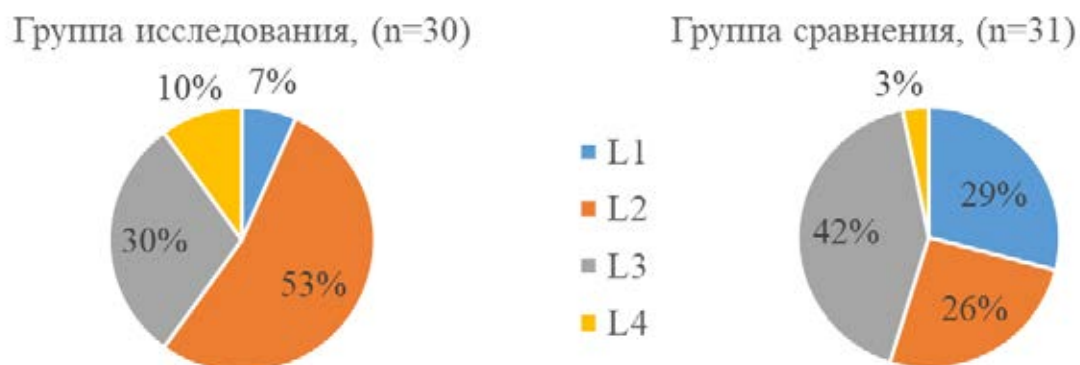


Рисунок 16. Локализация БК в зависимости от возраста манифестации

Для БК с очень ранним началом при первичном обследовании было характерно изолированное поражение толстой кишки (L2), ($p=0,037$). В группе исследования достоверно реже встречалось изолированное поражение илеоцекальной области (L1), ($p=0,022$). Остальные локализации встречались в обеих группах с сопоставимой частотой, ($p>0,05$).

При динамическом наблюдении у 9 из 16 детей группы исследования с изолированным колитом (L2) наблюдалось распространение воспалительного процесса на терминальный отдел подвздошной кишки. В группе сравнения экспансия воспалительного процесса имела место у 2 детей с L2, различие не было статистически значимым ($p=0,212$).

Поражение пищевода в виде язвенного эзофагита имело место у 1 (3%) ребенка группы исследования, в то время как у всех детей группы сравнения пищевод оставался интактным ($p=0,49$). Эрозивный гастрит присутствовал у 3 (10%) детей группы исследования и у 5 (16%) детей группы сравнения, но различие не было статистически значимым ($p=0,71$). Патологические изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки были зафиксированы у 3 (10%) детей группы исследования: у 2 детей имел место эрозивный дуоденит, у 1 ребенка – дуоденальная язва. У детей группы сравнения 12-перстная не была поражена, ($p=0,238$).

Поражение тонкой кишки, диагностированное при проведении

видеокапсульного исследования, имело место у 3 (10%) детей группы исследования и 2 (6%) детей группы сравнения ($p=0,671$). Из них у 2 детей группы исследования и 2 детей группы сравнения при проведении илеоколоноскопии не было выявлено макроскопических изменений слизистой оболочки.

Илеоскопия была проведена 26 (86,6%) детям группы исследования и 24 (77,4%) детям группы сравнения. У 2 детей группы исследования проведение исследования было невозможным в связи с формированием стеноза толстой кишки на уровне ободочной кишки, у 2 детей присутствовал выраженный отек илеоцекального клапана. В группе сравнения у 5 детей имел место стеноз терминального отдела подвздошной кишки, у 2 детей илеоцекальный угол был резецирован по месту жительства. Следовательно, у 4 детей группы исследования, которым не была выполнена илеоскопия, не было доказано поражение терминального отдела подвздошной кишки. Наличие поражения терминального отдела подвздошной кишки у детей группы сравнения, которым не была выполнена илеоскопия, не вызывало сомнений.

Поражение терминального отдела подвздошной кишки имело место у 8 (31%) детей группы исследования, что было статистически значимо реже, чем в группе сравнения – у 20 (65%) детей ($p=0,017$).

Формирование стеноза терминального отдела подвздошной кишки не было характерно для детей группы исследования, в группе сравнения стеноз терминального отдела подвздошной кишки наблюдался у 7 (23%) детей ($p=0,012$). Характер поражения подвздошной кишки у детей с БК представлен на Рисунке 17.

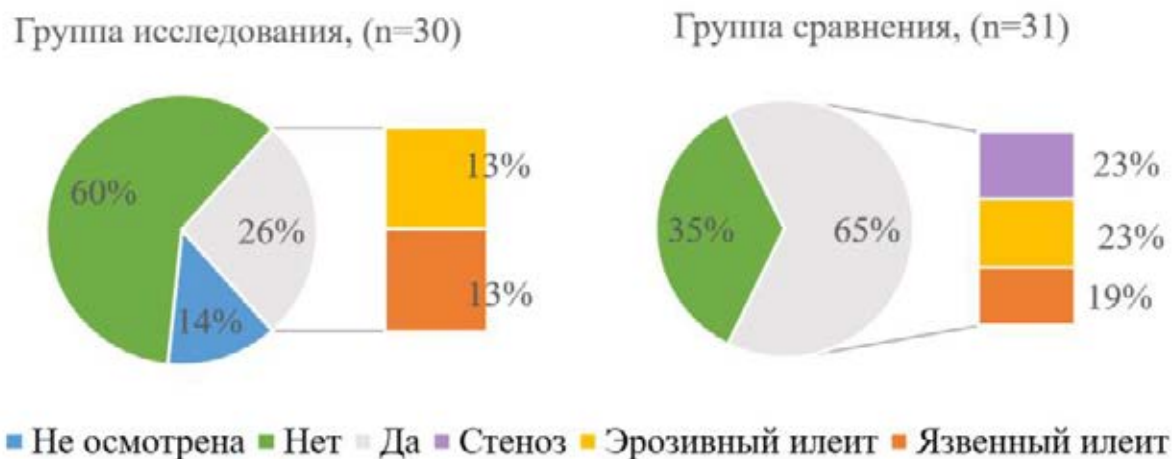


Рисунок 17. Поражение терминального отдела подвздошной кишки у детей с БК

Среди детей, которым была проведена илеоскопия, макроскопические изменения слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки в группе исследования присутствовали у 8 детей, в группе сравнения – у 13 детей ($p=0,151$). Терминальный илеит на фоне тотального поражения толстой кишки присутствовал у 4 детей группы исследования. Терминальный илеит, не ассоциированный с панколитом, имел место у 4 детей группы исследования, у 2 детей язвы присутствовали только в терминальном отделе подвздошной кишки, у 2 детей илеит был ассоциирован с другими локализациями БК. В группе сравнения терминальный илеит на фоне панколита имели 5 детей, изолированное поражение терминального отдела подвздошной кишки – 5 детей, сочетание илеита с другими локализациями – 3 ребенка. Эрозивно-язвенное поражение илеоцекального клапана присутствовало у 12 (43%) детей группы исследования и 9 (29%) детей группы сравнения, различие не достигало статистической значимости ($p=0,6$).

Тотальное поражение толстой кишки часто наблюдалось в обеих группах: панколит имели 18 (60%) детей группы исследования и 13 (42%) детей группы сравнения ($p=0,07$). Проксимальный градиент воспалительной активности наблюдался у 10 (33%) детей группы исследования и у 15 (48%) детей группы сравнения. Дистальный градиент воспалительной активности имел место у 2 (7%) детей группы исследования и 4 (13%) детей группы сравнения, ($p=0,671$).

Поражение слепой кишки при эндоскопическом исследовании незначительно чаще регистрировались в группе исследования - у 21 (72%) ребенка, в группе - у 15 (48%) детей ($p=0,07$). Ободочная кишка была поражена у 21 (70%) ребенка группы исследования и 16 (52%) детей группы сравнения, различие не достигало статистической значимости ($p=0,19$). Макроскопические изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки в группе исследования и группе сравнения выявлялись с сопоставимой частотой: в 73% (22 ребенка) и 58% (18 детей) случаев соответственно ($p=0,283$). Прямая кишка была поражена у большинства детей обеих групп: у 21 (70%) детей группы исследования и у 17 (55%) детей группы сравнения, различие не достигало статистической значимости ($p=0,293$).

Характер макроскопических изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании у детей с БК, представлен в Таблице 19.

Таблица 19. Частота эндоскопических признаков БК у детей в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p>0,05$

Эндоскопический признак	БК с началом	
	до 6 лет, n=30	После 6 лет, n=31
Отек слизистой оболочки	25 (80%)	29 (94%)
Контактная кровоточивость	25 (80%)	21 (68%)
Эрозии	25 (80%)	24 (77%)
Язвы	11 (37%)	15 (48%)
Гиперплазия GALT	8 (27%)	10 (32%)
Псевдополипы	6 (20%)	3 (10%)
Стеноз кишки*	2 (7%)	10 (32%)

* $p=0,022$

В группе исследования наиболее часто встречающимися макроскопическими изменениями слизистой оболочки были эрозии, отек и контактная кровоточивость. Стенозы кишки редко наблюдались в группе исследования, в отличие от группы сравнения.

3.4.4 Особенности морфологической картины БК с очень ранним началом

Как и детям с ЯК, поэтажная биопсия детям с БК проводилась во время проведения илеоколоноскопии. Результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20. Частота гистологических признаков БК в зависимости от возраста манифестации, кол-во (%), $p > 0,05$

Гистологический признак	БК с началом	
	до 6 лет, n=30	после 6 лет, n=31
Непрерывная воспалительная инфильтрация*	28 (93%)	15 (48%)
Лимфоплазмочитарная инфильтрация	30 (100%)	31 (100%)
Нейтрофильная инфильтрация	24 (80%)	20 (65%)
Эозинофильная инфильтрация	18 (60%)	22 (71%)
Деформация крипт (укорочение, ветвление, расширение просвета крипт)	16 (53%)	13 (42%)
Эпителиоидноклеточные безнекротические гранулемы	7 (23%)	14 (45%)
Криптиты	8 (26%)	8 (27%)
Крипт-абсцессы	11 (37%)	11 (35%)
Эрозии	10 (33%)	8 (26%)
Язвы	5 (17%)	5 (16%)
Псевдополипы	0	1 (3%)
Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки*	9 (30%)	18 (58%)
Панетоклеточная метаплазия	4 (13%)	8 (26%)
Гиперплазия GALT*	8 (27%)	2 (6%)
Уменьшение количества бокаловидных клеток	2 (7%)	3 (10%)
Укорочение ворсин слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки	n=26 3 (12%)	n=24 3 (13%)
Апоптотические тельца	2 (7%)	0

* $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 20, воспалительная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки в группе исследования, в отличие от группы сравнения, имела непрерывный характер ($p=0,0004$). Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки статистически значимо реже наблюдался у детей группы исследования, чем в группе сравнения ($p=0,04$). Остальные гистологические признаки встречались с сопоставимой частотой в обеих группах, наиболее часто наблюдались лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов.

Микроскопическое поражение терминального отдела подвздошной кишки при отсутствии макроскопических изменений слизистой оболочки присутствовало у 2 (8%) детей группы исследования и 4 (17%) детей группы сравнения, различие не было статистически значимым ($p=0,41$).

Эпителиоидноклеточные безнекротические гранулемы, являющиеся типичным признаком БК, в группе исследования обнаруживались менее, чем в трети случаев. У 3 детей группы исследования и группы сравнения при первичном обследовании гранулемы отсутствовали и были обнаружены при катамнестическом наблюдении.

Таким образом, в большинстве случаев у детей группы исследования отсутствовали характерные гистологические признаки БК – дискретность поражения и эпителиоидноклеточных гранулемы, фибротические изменения также не были характерны для данной возрастной группы.

Срок постановки диагноза БК в группе исследования занимал более длительное время: медиана срока постановки диагноза в группе исследования составляла 24 месяца [20;60], в группе сравнения – 15 месяцев [11;24], ($p=0,048$). Дети с очень ранним началом БК при обследовании, как правило, не имели характерных признаков БК (дискретное поражение, изменение слизистой по типу «булыжной мостовой», наличие стенозов кишки, перианального поражения, эпителиоидноклеточных гранул при гистологическом исследовании), что значительно затрудняло постановку диагноза. Таким образом, диагноз БК носил вероятностный характер и ставился в том случае, когда совокупность имеющихся

клинических и лабораторно-инструментальных данных позволяла с большей вероятностью диагностировать БК.

3.4.5 Особенности терапии БК с очень ранним началом

При анализе подходов к терапии БК в данных группах было продемонстрировано достаточно широкое применение препаратов 5-АСК: как в группе исследования, так и в группе сравнения они назначались в 90% случаев, у 27 и 28 детей соответственно. Препараты 5-АСК также применялись для индукции ремиссии у 13 (43%) детей группы исследования и 10 (32%) детей группы сравнения ($p=0,435$), из них 5 детей группы исследования и 4 ребенка группы сравнения изначально наблюдались с диагнозом ЯК. Клиническая ремиссия заболевания на 5-АСК была достигнута только у 1 ребенка группы сравнения, все остальные дети требовали эскалации терапии. Первой линией индукционной терапии в обеих группах являлись ГКС (Рисунок 18).

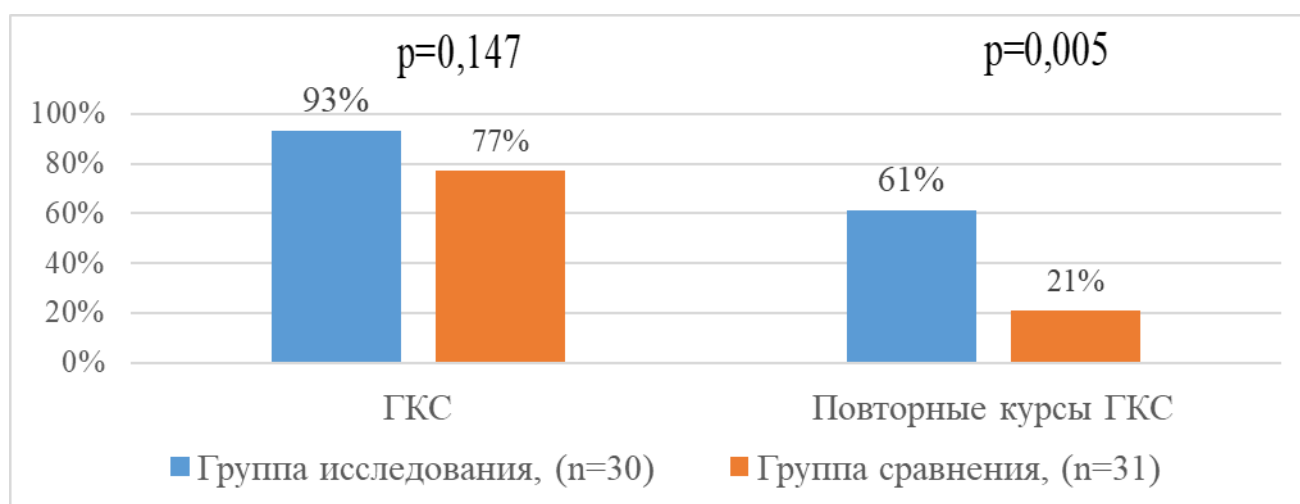


Рисунок 18. Применение ГКС у детей с БК

Согласно представленным данным, практически все дети с БК получили за время наблюдения хотя бы 1 курс ГКС. Повторное назначение ГКС статистически значимо чаще происходило в группе исследования. Особенности ответа на ГКС представлены на Рисунке 19.

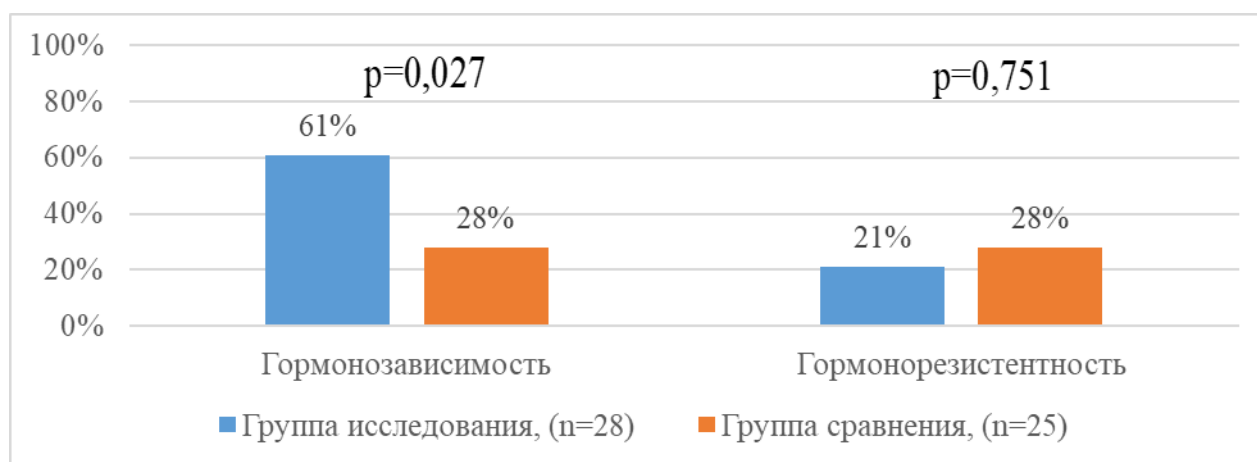


Рисунок 19. Частота гормонозависимости и гормонорезистентности у детей с БК

Согласно полученным результатам, гормонозависимость статистически значимо чаще развивалась у детей группы исследования, а гормонорезистентность имела место у трети детей обеих групп.

Иммуносупрессивную терапию получали 28 (93%) детей группы исследования и все дети (100%, 31 ребенок) группы сравнения ($p=0,238$). Препаратом выбора являлся азатиоприн, метотрексат получали только 4 (14%) ребенка группы исследования и 2 (6%) ребенка группы сравнения. Нежелательные реакции на азатиоприн наблюдались редко в обеих группах: в 7% случаев в группе исследования (2 ребенка - агранулоцитоз) и в 10% случаев в группе сравнения (2 ребенка – агранулоцитоз, 1 ребенок – панкреатит), ($p=1$).

Ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) получали 23 (77%) ребенка группы исследования, из них у 2 детей ингибитор ФНО назначался офф-лейбл по решению врачебной комиссии в возрасте до 6 лет. В группе сравнения ингибиторы ФНО получали 26 (84%) детей ($p=0,524$). В качестве индукционной терапии первой линии ингибиторы ФНО назначались 2 (6%) детям группы исследования и 5 (16%) детям группы сравнения, различие не достигало статистической значимости ($p=0,425$). В целом, у детей с очень ранним началом БК ингибиторы ФНО достоверно значимо чаще назначались после повторных курсов ГКС ($p=0,004$). Препаратом первой линии, как правило, был инфликсимаб, первичное назначение адалимумаба имело место у 4 детей группы исследования и 4 детей группы сравнения. Инфликсимаб всем детям обеих групп назначался в

сочетании с иммуносупрессором, монотерапия адалимумабом имела место у 2 детей группы исследования. Интенсификация режима введения ингибитора ФНО в группе исследования требовалась в 43% случаев (10 детей), в группе сравнения – в 44% случаев (11 детей) ($p=1$). Смена агента биологической терапии (с инфликсимаба на адалимумаб) в группе исследования проводилась в 33% случаев (7 детей), в группе сравнения - в 16% случаев (4 ребенка) ($p=0,298$). Переход на ведолизумаб был произведен у 2 детей группы исследования по решению врачебной комиссии. Нежелательные реакции на инфликсимаб отмечались у 1 ребенка в каждой из групп в виде немедленной инфузионной реакции, реакции на адалимумаб – только у 2 детей группы сравнения (псориаз и рецидивирующие инфекции кожи). У 1 ребенка, получавшего ведолизумаб после 4-го введения препарата развилась классическая лимфома Ходжкина, однозначно интерпретировать данное событие как нежелательную реакцию на препарат не представляется возможным.

В хирургическом лечении нуждалось сопоставимое количество детей в обеих группах: сегментарная резекция в пределах пораженных тканей была проведена 6 (20%) детям группы исследования и 9 (29%) детям группы сравнения ($p=0,554$). Однако, формирование стеноза кишки на фоне адекватной терапии происходило исключительно в группе исследования - у 3 детей ($p=0,04$). У 2 (7%) детей группы исследования, изначально наблюдавшихся с диагнозом ЯК, после проведения тотальной колэктомии имел место рецидив заболевания в виде язвенного илеита, приведший к пересмотру диагноза ($p=0,238$). Данные дети требовали назначения антицитокиновой терапии ингибиторами ФНО в позднем послеоперационном периоде.

Несмотря на агрессивную терапию, глубокая ремиссия в группе исследования достигалась у меньшего количества детей, чем в группе сравнения - только у 6 (20%) детей, а в группе сравнения – у 15 (48%) детей ($p=0,031$).

3.5 Клиническая характеристика детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями

Моногенное ВЗК-подобное заболевание (ПВД) в ходе исследования было диагностировано у 9 детей (6,7%) с очень ранним началом ВЗК: у 3 детей диагностирован Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (XLP2), у 2 детей (сисбсы) – дефицит CARMIL2 (RLTPR), у 1 ребенка – дефицит мевалонаткиназы, у 1 ребенка – дефицит рецептора ИЛ-10, у 1 ребенка – синдром активации PI3K- δ , у 1 ребенка – дефект STAT1.

Возраст дебюта ПВД варьировал от 0 до 5 лет, медиана составляла 1,8 лет (Рисунок 20).

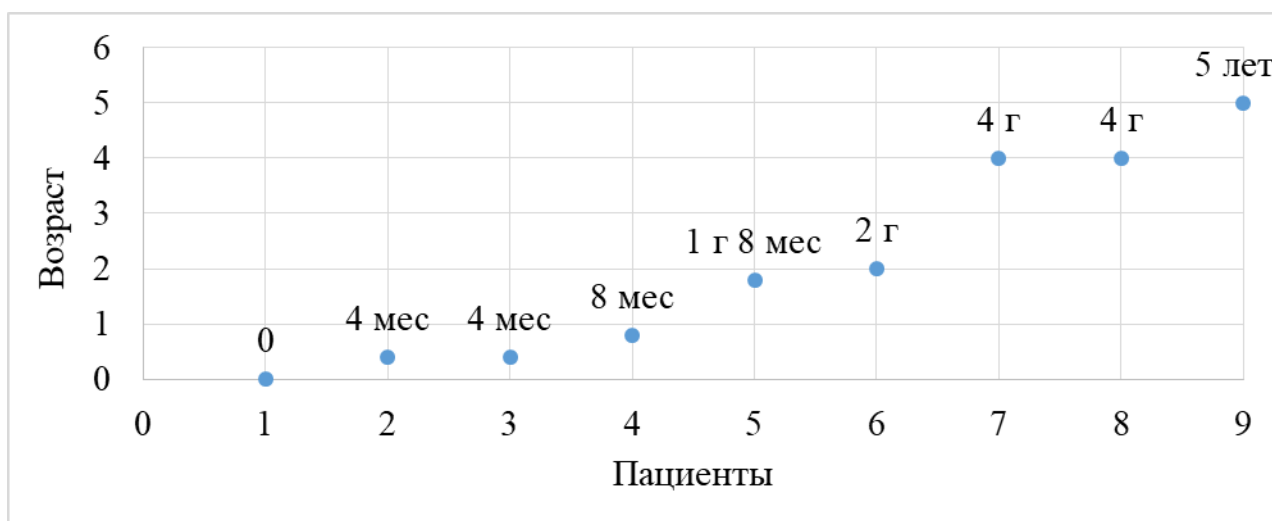


Рисунок 20. Возраст дебюта ВЗК у детей с ПВД

В большинстве случаев колит в рамках ПВД манифестировал до 2 лет. Медиана срока постановки диагноза у детей с ПВД составляла 44 месяца [12;132], минимальный срок – 4 месяца, максимальный – 146 месяцев, что значительно превышало срок диагностики ЯК и БК с очень ранним началом. Изначально 4 ребенка с ПВД наблюдались с диагнозом БК, 5 детей – с диагнозом ЯК.

Клиническая картина ВЗК у детей с ПВД была аналогична таковой при очень раннем начале ВЗК. Основные симптомы включали диарею (8 детей), кровь в стуле (7 детей), боли в животе (6 детей). Ночные дефекации отмечались у 2

детей. Периаанальное поражение присутствовало у 4 детей: у 2 детей наблюдалась анальная трещина, у 2 детей - сочетанное поражение (парапроктит, параректальный свищ). Периаанальное поражение было характерно для детей с XLR2 и дефицитом рецептора ИЛ-10, однако из 3 детей с XLR2 при первичной госпитализации только 1 пациент имел периаанальное поражение, у остальных формирование параректального свища произошло на фоне иммуносупрессивной терапии. Тяжелое поражение периаанальной области с множественными сложными свищами, глубокими трещинами, дебютировавшее в возрасте 10 месяцев, выделяло ребенка с дефицитом ИЛ-10 из всей группы исследования. Из внекишечных проявлений с наибольшей частотой наблюдались лихорадка - у 5 детей, потеря веса - у 4 детей, рецидивирующий афтозный стоматит – у 3 детей, задержка физического развития – у 2 детей, артрит - у 1 ребенка.

Основные характеристики детей с моногенным ВЗК-подобным заболеванием представлены на Рисунке 21.



Рисунок 21. Особенности детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями

Для моногенных ВЗК-подобных заболеваний была характерна лимфопролиферация. Гепатоспленомегалия (5 детей) и лимфоаденопатия (3 ребенка) наблюдались у детей с ПИД статистически значимо чаще, чем у детей с очень ранним началом ВЗК ($p < 0,005$).

При поступлении в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ 5 детей с ПИД имели ЯК-подобную клинику, в то время как 4 ребенка по клинической картине соответствовали БК, поэтому активность заболевания при поступлении оценивалась при помощи соответствующих индексов (Рисунок 22).

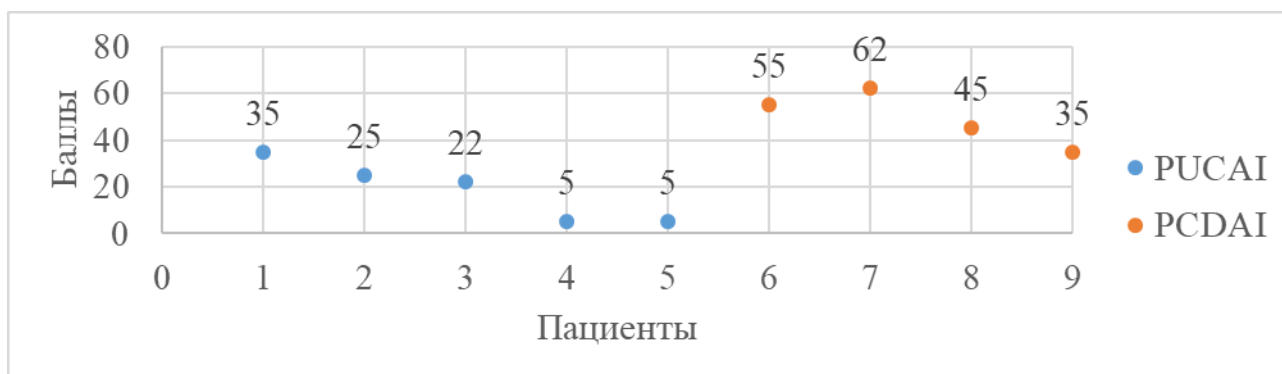


Рисунок 22. Активность ВЗК-подобного колита при госпитализации в РДКБ

Среднетяжелая атака колита имела место только у 1 ребенка из 5 детей с ЯК-подобной клиникой (PUCAI = 35 баллов), у остальных детей активность колита была минимальной. Для детей с БК-подобной клиникой была характерна высокая активность заболевания (PCDAI >30 баллов).

При лабораторном исследовании у детей с ПИД наиболее часто выявлялась анемия: у 2 детей имела место среднетяжелая анемия, у 5 детей – анемия легкой степени. Средний уровень гемоглобина составил $99,8 \pm 4,7$ г/л, что было статистически значимо ниже чем у детей с очень ранним началом ВЗК ($p=0,033$). Снижение уровня сывороточного железа присутствовало у 8 детей. Медиана уровня сывороточного железа составила 5,5 мкмоль/л [2,7;8,8], что статистически значимо не отличалось от группы детей с очень ранним началом ВЗК ($p=0,225$). Лейкоцитоз ($>15 \times 10^9/\text{л}$) наблюдался у 3 детей, нейтрофилез ($>8,5 \times 10^9/\text{л}$) – у 2 детей, эозинофилия ($>5\%$) – у 1 ребенка. Тромбоцитоз присутствовал у 6 детей, медиана уровня тромбоцитов в данной группе составила $547 \times 10^9/\text{л}$ [295×10^9 ; 600×10^9]. Данные показатели статистически значимо не отличались от группы с очень ранним началом ВЗК. Ускорение СОЭ наблюдалось у 4 детей, а повышение уровня СРБ – у 6 детей. Повышение СРБ статистически значимо чаще

наблюдалось у детей с ПИД ($p=0,02$). Из биохимических показателей только у 1 ребенка с ПИД имело место повышение АЛТ и АСТ в пределах 2 норм, остальные показатели (общий белок, альбумин, ЩФ, ГГТП) находились в пределах нормы. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов была исследована у всех детей с ПИД: у 1 ребенка наблюдалось снижение концентрации IgA, у 2 детей содержание IgA превышало возрастную норму, IgM находился в пределах нормы у всех детей, снижение уровня IgG наблюдалось у 1 ребенка, повышение его содержания – у 3 детей. ANCA были исследованы у 7 детей, но не были обнаружены ни у одного ребенка. Кальпротектин был исследован у 4 детей, у всех детей его цифры превышали 700 мкг/г. Данные показатели достоверно не отличались от таковых у детей с очень ранним началом ВЗК ($p>0,05$).

Результаты стандартного иммунологического обследования, включавшего определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgM и исследование иммунограммы, не позволяли диагностировать ПИД у данных детей.

При ЭГДС у детей с ПИД эрозивный гастрит присутствовал у 2 детей. Илеоскопия к была проведена 8 детям с ПИД, у 1 ребенка колоноскопия была проведена до селезеночного угла. Эрозивное поражение подвздошной кишки имело место у 2 детей, у одного из них также присутствовала выраженная лимфоидная гиперплазия подвздошной кишки. Тотальное поражение толстой кишки имело место у 6 детей, дискретное поражение толстой кишки - у 1 ребенка, левосторонний колит - у 1 ребенка, у 1 ребенка при осмотре до селезеночного угла язвы и эрозии не обнаружены. Эрозивное поражение слизистой оболочки толстой кишки имело место - у 5 детей, эрозивно-язвенное - у 3 детей. Псевдополипы были обнаружены у 2 детей. Контактная кровоточивость наблюдалась у 6 детей, отечность слизистой оболочки толстой кишки – у 9 детей. Стеноз кишки не был диагностирован ни у одного ребенка с ПИД. В целом, эндоскопическая картина не отличалась от ВЗК с очень ранним началом.

Данные морфологического исследования также были сопоставимы с очень ранним началом ВЗК. Лимфоплазмочитарная инфильтрация слизистой оболочки

присутствовала у всех детей с ПИД, нейтрофильная инфильтрация – у 8 детей, примесь эозинофилов – у 6 детей. Для большинства (8 детей) был характерен непрерывный характер воспалительной инфильтрации. Крипт-абсцессы присутствовали у 2 детей, криптиты – у 5 детей. Эрозии при гистологическом исследовании были выявлены у 2 детей, язвы и псевдополипы не были обнаружены при гистологическом исследовании. Деформация крипт присутствовала у 5 детей, тонкокишечная метаплазия – у 2 детей. Гиперплазия GALT наблюдалась у 3 детей, при этом у 1 ребенка она была ярко выражена. Эпителиодноклеточные гранулемы были выявлены у 1 ребенка с XLP2. Апоптотические изменения эпителия не были обнаружены ни у одного из детей с ПИД.

Характерной особенностью ПИД являлась эскалация тяжести состояния при катамнестическом наблюдении и резистентность к стандартной терапии ВЗК. 2 ребенка с моногенным ВЗК-подобным заболеванием на этапе диагностического поиска потребовали проведения тотальной колэктомии, 1 пациент умер на этапе подготовки к ТГСК. Стойкая клиническая ремиссия заболевания не достигалась ни у одного из детей, получавших терапию, применяемую для лечения ВЗК.

Учитывая многообразие клинической картины моногенных ВЗК-подобных заболеваний, целесообразно кратко остановиться на особенностях отдельных нозологических форм.

Для детей с синдромом активации PI3K- δ и дефектом STAT1 было характерно наличие лимфопролиферативного синдрома (гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, гипертрофия аденоидов, гиперплазия GALT), а также персистирующая виремия EBV. У ребенка с синдромом активации PI3K- δ в анамнезе имели место тяжелые инфекции (сепсис, пневмонии), у ребенка с дефектом STAT1 присутствовал хронический кандидоз ротовой полости. Кроме этого, у ребенка с синдромом активации PI3K- δ имела место задержка нервно-психического развития, которая часто наблюдается при данном заболевании. У обоих детей клиническая картина колита была аналогична ЯК, но отсутствовал ответ на терапию препаратами 5-АСК. Диагноз обоим детям был поставлен на

основании результатов молекулярно-генетического исследования – панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты».

Дети с дефицитом CARMIL2 (RLTPR) являлись родными братьями от неродственного брака. У обоих детей в инфекционном анамнезе отмечались рецидивирующие респираторные инфекции (бронхиты, пневмонии). Оба брата имели сопутствующие аллергические заболевания – атопический дерматит и бронхиальную астму. В обоих случаях для ЯК было характерно резистентное течение с плохим ответом на стандартную терапию, включая ингибиторы анти-ФНО. Старшему брату, учитывая невозможность достижения клинической ремиссии, была проведена тотальная колэктомия с последующим формированием илеоанального анастомоза. При катамнестическом наблюдении у этого ребенка имело место эрозивное поражение терминального отдела подвздошной кишки. Диагноз был верифицирован на основании результатов полноэкзомного секвенирования.

У ребенка с дефицитом мевалонаткиназы имел место отягощенный инфекционный анамнез (рецидивирующие пневмонии, пиелонефрит), выраженная гепатоспленомегалия, отставание в физическом и нервно-психическом развитии. Характерно, что в анамнезе данной пациентки отмечались эпизоды фебрильной лихорадки с кризовым падением гемоглобина, имевшие различную длительность. Поражение кишки в данном случае протекало подобно БК. Заподозрить дефицит мевалонаткиназы позволило значительное повышение мевалоновой кислоты в моче (исследование мочи на аминокислоты было проведено с целью исключения наследственного заболевания обмена с поражением печени). Диагноз был подтвержден методом автоматического секвенирования гена MVK.

Ребенок с дефицитом рецептора ИЛ-10 имел отягощенный инфекционный анамнез (сепсис, рецидивирующие инфекции мочевых путей), выраженное отставание в физическом развитии, тяжелое перианальное поражение (параректальные свищи, тяжелый перианальный дерматит, перианальные бахромки). Пациент умер от инфекционных осложнений во время первичной

госпитализации в РДКБ, диагноз был установлен посмертно на основании результатов полноэкзомного секвенирования.

Дети с XLP2 не имели характерных симптомов ПИД: инфекционный анамнез не был отягощен, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в анамнезе имел место только у 1 ребенка с XLP2, но был диагностирован ретроспективно. Все дети наблюдались с диагнозом БК. Для всех детей было характерно резистентное течение колита, в частности отсутствие ответа на терапию ингибиторами ФНО. Одному пациенту была проведена тотальная колэктомия, но в послеоперационном периоде имел место рецидив БК в подвздошной кишке. У двух детей диагноз был поставлен на основании результатов автоматического секвенирования гена *XIAP/BIRC4*, у одного ребенка - на основании результатов панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты». У всех детей имело место снижение экспрессии XIAP в Т-лимфоцитах периферической крови при проведении функционального теста – определения экспрессии белка XIAP в Т- и NK-лимфоцитах методом проточной цитометрии.

Все дети с ПИД были переведены в профильный иммунологический стационар с целью патогенетического лечения.

3.6 Молекулярно-генетическое исследование у детей с очень ранним началом ВЗК

В нашем исследовании молекулярно-генетическое исследование позволило верифицировать диагноз ПИД у 9 детей с очень ранним началом ВЗК.

У 1 ребенка с резистентным течением ЯК, задержкой психического развития и врожденным пороком сердца ранее был диагностирован синдром делеции 1p36 хромосомы – локуса, для которого описана ассоциация с развитием ЯК [275].

У 11 детей результаты генетических исследований были доступны при ретроспективном анализе медицинской документации:

- Панели таргетного секвенирования, включавшие гены ПИД и прилежащие интронные участки, были исследованы у 4 детей: у 1 ребенка была выявлена гиперморфная мутация (gain-of-function) в гене *STAT1* (p.K388R, описанная в базе данных HGMD) в гетерозиготном состоянии, у 1 ребенка была выявлена гиперморфная (gain-of-function) мутация гена *PIK3CD* в гетерозиготном состоянии. У 2 детей, являющихся сибсами, была выявлена гомозиготная делеция сайта сплайсинга гена *CARMIL2/RLTPR* (c.2082+1_2082+10delGTGGGCGTCC).
- Полноэкзомное секвенирование было выполнено 4 детям: у 1 ребенка были выявлены 2 миссенс-мутации гена *IL10RA* (p.T91C, описанная в базе данных HGMD, и p.G248R, ранее не описанная) в гетерозиготном состоянии, у 3 детей не было выявлено патогенных мутаций.
- Автоматическое секвенирование отдельных генов было выполнено 3-м детям. У 2 детей со сниженной белка XIAP в Т и NK лимфоцитах были выявлены гемизиготные мутации гена *XIAP/BIRC4*. У 1 ребенка с повышенным содержанием мевалоновой кислоты в моче были выявлены мутации гена *MVK* (p.A28V и p.T159Cfs*9, описанные в базе данных HGMD) в гетерозиготном состоянии.

Учитывая вероятность моногенной природы ВЗК 60 детям с очень ранним началом БК или ЯК, проспективно включенным в исследование, было проведено

молекулярно-генетическое исследование – панель таргетного секвенирования методом NGS (MiSeq, Illumina, США) «Первичные иммунодефициты» на базе лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» с целью диагностики ПИД. Всем детям было выполнено таргетное секвенирование экзонов и экзон-интронных границ 338 генов, ассоциированных с ПИД (описание панели генов представлено в разделе «Материалы и методы»).

Обследовано было 42 ребенка (70%) с диагнозом ЯК и 18 детей (30%) с диагнозом БК, у 20-ти детей (33%) имело место среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, у 37 детей (62%) не достигалась стойкая клиническая ремиссия, 7 детям (11,7%) ранее была проведена тотальная колэктомия, перианальное поражением имело место у 5 детей с БК.

Ген *XIAP/BIRC4*

По результатам генетического исследования у 1 мальчика с БК с перианальным поражением и отсутствием других симптомов ПИД, была выявлена гемизиготная мутация – сдвиг рамки считывания - в гене *XIAP/BIRC4*, не представленная в базах данных HGMD, gnomAD, ClinVar, dbSNP (Таблица 21).

Таблица 21. Мальчик с БК, возраст дебюта – 4 года 3.6.2

Ген OMIM	Особенность фенотипа	Транскрипт	кДНК	АК замена	dbSNP, rs	Значимость ClinVar
XIAP *300079	Перианальное поражение	NM_001204401	c.1382dupT	p.V461fs	-	вероятно патогенная

С целью определения клинической значимости выявленного генетического варианта данному пациенту было проведено функциональное исследование - определение экспрессии белка XIAP в Т и НК лимфоцитах методом проточной цитометрии. Сниженная экспрессия XIAP позволила диагностировать ПИД – X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа (XLP2).

Ген *HPS1*

У 1 мальчика с ЯК и главно-кожным альбинизмом при проведении генетического исследования была выявлена гетерозиготная делеция гена *HPS1* (Таблица 22).

Таблица 22. Мальчик с ЯК, возраст дебюта – 3 года

Ген OMIM	Особенность фенотипа	Транскрипт	кДНК	АК замена	dbSNP, rs	Значимость ClinVar
<i>HPS1</i> *604982	Главно- кожный альбинизм	NM_000195	c.1189del C	p.Q397Sfs* 1	rs28186508 4	вероятно патогенная

Хотя мутация носила гетерозиготный характер, у данного пациента имел место альбинизм, поэтому с целью исключения тромбоцитопатии, характерной для синдрома Германского-Пудлака, данному пациенту было проведено функциональное исследование активности тромбоцитов методом проточной цитометрии, показавшее снижение количества плотных гранул тромбоцитов (24% от нормы) и снижение их дегрануляции (степень дегрануляции 1,2) и секреции (4% от нормы). Так как синдром имеет аутосомно-рецессивный характер наследования, оставалось неясным, чем объяснялся фенотип пациента.

С целью поиска мутаций, которые могли быть пропущены при проведении высокопроизводительного секвенирования было проведено секвенирование полного гена *HPS1* методом автоматического секвенирования, однако дополнительные мутации не были обнаружены. Учитывая клиническую картину и результаты функционального исследования, данному пациенту клинически был диагностирован синдром Германского-Пудлака 1 типа.

В данном случае нельзя утверждать, что заболевание носит аутосомно-доминантный характер, более вероятно, что доступные методы генетической диагностики не позволили выявить дополнительные мутации. ЯК у данного пациента не является проявлением моногенного заболевания, но имеет

ассоциацию с синдромом Германского-Пудлака, для которого описано сочетание с ВЗК, в частности с ВЗК с очень ранним началом [138].

Гены NOX2-содержащего НАДФН-оксидазного комплекса

У 1 ребенка мужского пола с ЯК был выявлен редкий вариант гена *CYBB* в гемизиготном состоянии, имеющий неопределенное клиническое значение (Таблица 23), такой же вариант в гетерозиготном состоянии был выявлен у девочки с БК.

Таблица 23. Мальчик с ЯК, возраст дебюта – 2 года 6 мес

Ген OMIM	Особенность фенотипа	Транскрипт	кДНК	АК замена	dbSNP, rs	Значимость ClinVar
CYBB *300481	Резистентное течение	NM_000397	c.1090G> C	p.G364R	rs141756032	Вариант неопределен ного значения

Несмотря на отсутствие симптомов ХГБ у данного ребенка, чтобы определить патогенность выявленного варианта, учитывая гемизиготный характер мутации, ему было проведено исследование бактерицидной активности нейтрофилов (BURST-тест) с дигидрородамином методом проточной цитометрии. Бактерицидная активность нейтрофилов находилась в пределах нормы, что позволило классифицировать выявленный генетический вариант как доброкачественный.

Ген *TTC7A*

У 1 ребенка с ЯК были выявлены два гетерозиготных варианта в гене *TTC7A* (Таблица 24), мутации в котором могут приводить к моногенному ВЗК-подобному заболеванию – ПИД, сопровождающемуся ВЗК-подобным колитом, а в некоторых случаях атрезией кишечника [185].

Таблица 24. Мальчик с ЯК, возраст дебюта – 5 лет

Ген OMIM	Транскрипт	кДНК	АК замена	dbSNP, rs	Значимость ClinVar
TTC7A *609332	NM_020458	c.1817A>G	p.K606R	rs139010200	Вариант неопределенного значения
		c.2014T>C	p.S672P	rs149602485	Вариант неопределенного значения

Выявленные мутации могли иметь отношение к фенотипу ребенка, поэтому, с целью уточнения характера обнаруженных вариантов, было проведено подтверждающее автоматическое секвенирование и исследование ДНК родителей (трио) на наличие данных вариантов. По результатам дообследования было подтверждено наличие у пробанда варианта TTC7A c.1817A>G в гетерозиготном состоянии; данный вариант унаследован от матери. Вариант c.2014T>C не был выявлен, по всей видимости, он являлся артефактом высокопроизводительного секвенирования. Таким образом, вариант rs139010200 не имел отношения к фенотипу ребенка.

Ген *NOD2*

У детей с очень ранним началом ВЗК достаточно часто выявлялись мутации в гене *NOD2* (Таблица 25)

Таблица 25. Варианты гена NOD2 у детей с очень ранним началом ВЗК, кол-во

Вариант	кДНК	dbSNP	Гомозигота		Гетерозигота		Значимость ClinVar
			ЯК	БК	ЯК	БК	
c.802C>T	P268S	rs2066842	1	3	16	10	Непатогенная
c.1411C>T	R471C	rs1078327	0	0	0	2	Вероятно непатогенная
c.2104C>T	R702W	rs2066844	0	0	1	0	Фактор риска

Продолжение Таблицы 25

c.2372G>A	R791Q	rs104895464	0	0	1	0	Вероятно непатогенная
c.2722G>C	G908R	rs2066845	0	0	2	2	Фактор риска
c.2863G>A	V955I	rs5743291	0	0	3	1	Вероятно непатогенная
c.3019dupC	L1007Pfs	rs2066847	1	1	1	3	Фактор риска

Наиболее часто встречался полиморфизм P268S, у 7 детей наблюдалось сочетание данного полиморфизма с другими вариантами.

Полиморфизм L1007Pfs в гомозиготном у 1 ребенка с ЯК и 1 ребенка с БК был ассоциирован с резистентным течением заболевания. В гетерозиготном состоянии L1007Pfs у 2 детей с БК также был ассоциирован с резистентным течением.

У 2 детей с БК был обнаружен редкий вариант R471C, который достоверно реже встречался у людей, не имевших БК по данным научной лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ($p=0,007$). Остальные дети с полиморфизмами гена NOD2 не имели каких-либо особенностей течения заболевания.

Ген *MEFV*

Среди обследованных детей у 15 детей (25%), из которых у 10 был диагностирован ЯК, у 5 – БК, были обнаружены генетические варианты гена *MEFV* в гетерозиготном состоянии. Значимость выявленных вариантов определялась в соответствии с базой данных INFEVERS – специализированной базой данных, которая включает все описанные варианты, ассоциированные с аутовоспалительными заболеваниями.

Ни один из детей не имел типичных для семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) клинических проявлений (периодические приступы лихорадки, асептического перитонита, серозита, артралгий и т.д.). Частая мутация V726A в гетерозиготном состоянии была выявлена у 1 ребенка с БК, который изначально

наблюдался с диагнозом ЯК и которому была проведена тотальная колэктомия в связи с резистентным течением заболевания (Таблица 26).

Таблица 26. Варианты гена MEFV у детей с очень ранним началом ВЗК, кол-во

Вариант	кДНК	dbSNP	Значимость (INFEVERS)	Гетерозигота	
				ЯК	БК
c.2230G>T	A744S	rs61732874	Конфликтные сведения о патогенности	1	
c.2177T>C	V726A	rs28940579	Патогенная		1
c.2084A>G	K695R	rs104895094	Вероятно патогенная	4	
c.2040G>C	M680I	rs28940580	Патогенная	1	
c.1223G>A	R408Q	rs11466024	Конфликтные сведения о патогенности	1	3
c.1105C>T	P369S	rs11466023	Конфликтные сведения о патогенности	1	3
g.3299705 C>T	R329H	rs104895112	Вероятно непатогенная		1
g.3304158 C>T	G304R	rs75977701	Вероятно непатогенная	1	
g.3304304G>A	A255V	-	-	1	
g.3304626 C>G	E148Q	rs3743930	Конфликтные сведения о патогенности	1	
g.3306370 A>T	V73D	-	-	1	
g.3306376 A>G	L71P	-	-	1	

Более редкий вероятно патогенный вариант гена MEFV - K695R (rs104895094) – был выявлен у 4 детей с ЯК, 2-м из них была проведена тотальная колэктомия ввиду резистентного течения ЯК, которая осложнилась терминальным илеитом в позднем послеоперационном периоде, потребовавшим возобновления антицитокиновой терапии.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило в короткий срок диагностировать ПИД - XLP2 - пациенту, клинические симптомы которого были аналогичны БК, также одному пациенту был диагностирован синдром Германского-Пудлака 1 типа.

3.7 Клинические примеры

Сложность дифференциальной диагностики ВЗК с очень ранним началом с моногенными-ВЗК подобными заболеваниями будет проиллюстрирована на примере следующих клинических наблюдений.

Клинический случай 1

Пациент А., 2005 г.р., впервые поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ в возрасте 5 лет 10 месяцев с жалобами на кашицеобразный стул с минимальной примесью крови, постоянный субфебрилитет, затрудненное носовое дыхание.

Анамнез жизни: ребенок от 1 физиологически протекавшей беременности, 1 плановых оперативных родов. Масса тела при рождении 3200 г, длина тела 52 см. С рождения искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями, прикорм введен по возрасту. Вакцинация проведена по национальному календарю. Перенесенные заболевания: пневмония в периоде новорожденности и в 4 года, ОРВИ до 10 раз в год, в 4 года- сепсис, двусторонний гнойный риносинусит, EBV-инфекция, с 4 лет наблюдается эндокринологом- первичный гипотиреоз, гипоплазия правой доли щитовидной железы, с 4 лет проводится заместительная терапия L-тироксином. Оперативные вмешательства: аденотонзиллэктомия в 4 года. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез – не отягощен.

Анамнез заболевания: с 2 месяцев снижение гемоглобина (Hb 85-105 г/л, однократно до 62 г/л), повышение СОЭ в пределах 23 - 43 мм/час, ежемесячные ОРВИ. С 2 месяцев постоянно проводится терапия препаратами железа. В 11 месяцев показатели гемоглобина, СОЭ нормализовались. В 3 года вновь выявлена анемия, непостоянное повышение СОЭ. В 4 года 11 месяцев резкое ухудшение состояния: гипертермия до фебрильных цифр, частый кашицеобразный и водянистый стул, отеки стоп, голеней, гепатоспленомегалия (печень+8.0 см,

селезенка+10.0 см). При обследовании: снижение гемоглобина (Hb 83г/ л), ускорение СОЭ (75 мм/час), лейкоцитоз со сдвигом влево (лейкоциты 22.4×10^9 , п/я 16%), ПЦР крови на ДНК EBV - положительно, в посевах крови на стерильность выделен пневмококк. На рентгенографии органов грудной клетки было выявлено увеличение бронхопульмональных лимфоузлов, очаговое затемнение в верхней доле до 1.2 см в диаметре, УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена, передне-задний размер правой доли 121 мм, левой 48 мм, паренхима неоднородна, эхогенность обычная, селезенка 105x49 мм, увеличена, однородная, обычной эхогенности. На основании клинической картины, лабораторных данных установлен диагноз хронический сепсис, назначена антибактериальная терапия с эффектом. При динамическом наблюдении сохранялся постоянный субфебрилитет, эпизоды диареи с частотой стула до 5 раз в день, появилась кровь в стуле. В 5 лет 7 месяцев - фебрильная лихорадка, стул до 10 раз в день с обильной примесью крови, интенсивные боли в животе. На колоноскопии (осмотр до восходящего отдела толстой кишки) выявлены множественные полиповидные образования с эрозированными верхушками, выраженная контактная кровоточивость, по данным морфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки - фрагменты железистого полипа с умеренным активным хроническим воспалением в строме, участками эрозий, крипт-абсцессы. Был диагностирован ЯК, назначен сульфасалазин с неполным клиническим эффектом.

При поступлении в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ: состояние средней тяжести, обращало внимание увеличение до 2,0 см и болезненность при пальпации передне-шейных лимфоузлов, полное отсутствие носового дыхания. Печень +2.5 см+2.0 см +в/3, плотной консистенции, безболезненная, селезенка +5.0 см, плотной консистенции. Живот мягкий, безболезненный. Стул кашицеобразный до 3 раз в день с минимальной примесью крови.

В лабораторных анализах: ускорение СОЭ до 20 мм/час, антитела к капсидному белку вируса EBV (IgG) - 250 МЕ (<20), IgG к ядерному антигену вируса EBV 10,48 (0-5), ДНК EBV в крови не выявлено. Биохимические

показатели крови, уровень С-реактивного белка, концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, M, G, ANCA, иммунофенотипирование лимфоцитов были в пределах референсных значений. При илеоколоноскопии отмечен выраженный отек слизистой оболочки подвздошной кишки, на всем протяжении толстой кишки множественные конические выбухания с эрозированными верхушками, выраженная контактная кровоточивость, в биоптатах слизистой оболочки кишечника - морфологические признаки субатрофического малоактивного илеита, распространенного минимального колита. Рентгенологически в толстой кишке обнаружены множественные округлые дефекты наполнения (Рисунок 23). При отоларингологическом обследовании выявлены аденоиды 3 степени.

Установленный по месту жительства диагноз ЯК был подтвержден. Лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия были расценены как проявления EBV-инфекции. Проведена коррекция терапии, доза аминосалицилатов была увеличена до 60 мг/кг массы тела в сутки.



Рисунок 23. Округлые дефекты наполнения (ирригография)

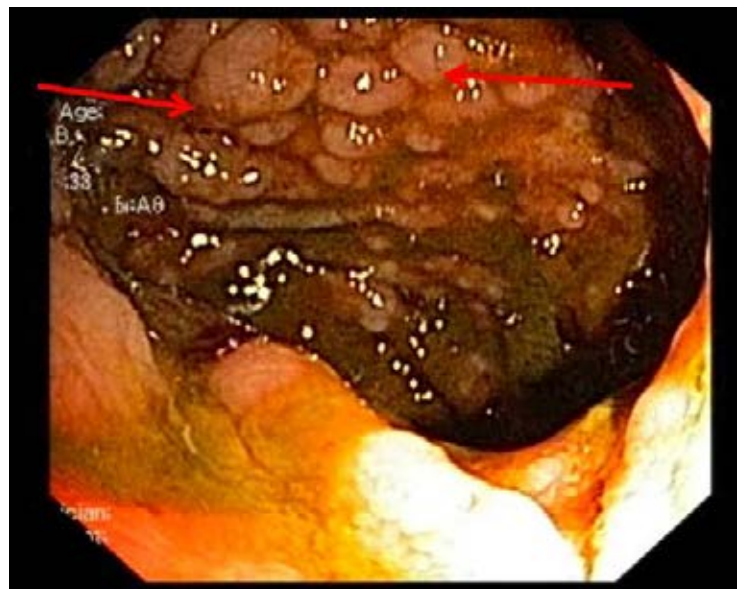


Рисунок 24. Лимфоидная гиперплазия толстой кишки (ректороманоскопия)

В межгоспитальный период сохранялись нарушения стула, минимальная примесь крови в стуле, непостоянный субфебрилитет.

При контрольном обследовании через 6 месяцев на ректороманоскопии в прямой и сигмовидной кишке определялись множественные полиповидные образования округлой формы на широком основании диаметром до 2-5 мм (Рисунок 24). При гистологическом исследовании выявлена гиперплазия лимфоидных фолликулов (Рисунок 25), признаки хронического ректосигмоидита низкой активности. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявило гепатоспленомегалию, увеличение мезентериальных лимфоузлов до 12- 21 мм, наличие в воротах печени, перипортально и вокруг латеральных отделов головки поджелудочной железы изоденсивного субстрата, накапливающего контраст (лимфоидный инфильтрат?), увеличение лимфоузлов в проекции желудочно- селезеночной связки до 14 мм в поперечнике.

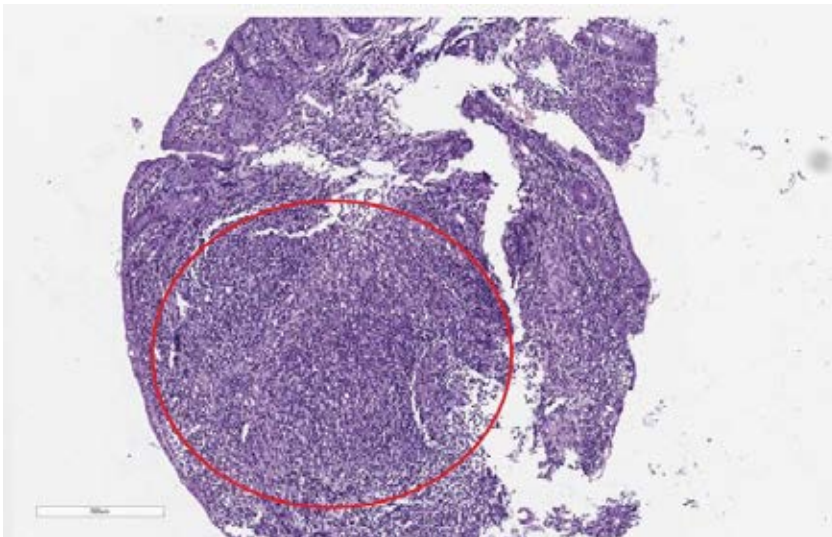


Рисунок 25. Гиперплазированный лимфоидный фолликул

Отягощенный инфекционный анамнез, лимфопролиферация (гиперплазия лимфоидной ткани, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), сохранение клинической активности ЯК на фоне проводимой терапии стали причиной пересмотра диагноза. По мере накопления клинических данных исключался лимфопролиферативный синдром, ассоциированный с EBV-инфекцией, первичный иммунодефицит. В 7 лет ребенок был переведен в отделение иммунологии ФГБУ РДКБ.

В 8 лет, когда стало возможным проведение молекулярно-генетического исследования (панель таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты»), был поставлен окончательный диагноз: первичный комбинированный иммунодефицит - синдром активации PI3K-δ (аутосомно-доминантный тип наследования) и назначена патогенетическая терапия - препарат сиролимус (Рапамун), на фоне которого достигнута стойкая ремиссия заболевания. Срок постановки диагноза у данного ребенка составил более 7 лет.

Обсуждение: клинический пример интересен тем, что диагноз ЯК был сформулирован на основании наличия в клинике характерных для ЯК клинических симптомов: диарея с кровью, боли в животе, гипертермия, анемия. В первую госпитализацию не были учтены отягощенный инфекционный анамнез, не укладывающаяся в клинику язвенного колита гепатоспленомегалия, гиперплазия лимфоидной ткани, а также манифестация заболевания в 2 месяца с анемии, ускорения СОЭ при отсутствии кишечного синдрома, что привело к диагностической ошибке. Данный пример также демонстрирует высокую информативность панели таргетного секвенирования для диагностики моногенных ВЗК-подобных заболеваний.

Клинический пример 2

Ребенок Д., 2015 г.р., поступил в колопроктологическое ФГБУ РДКБ и был консультирован в отделении гастроэнтерологии в возрасте 1 год 7 месяцев с жалобами на водянистый стул с непостоянной примесью крови, грубую задержку физического и психомоторного развития (не переворачивался, не сидел, не стоял, не говорил), активные параректальные свищи с гнойным отделяемым.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-й ребенок – мальчик, здоров), протекавшей физиологично, 2 срочных оперативных родов. Масса тела при рождении 3330 г, длина тела 52 см. Грудное вскармливание до 4 месяцев, далее – смесь на основе полного гидролизата белка коровьего молока. Психомоторное развитие соответственно возрасту до 4 месяцев, далее наблюдался

регресс приобретенных навыков. Перенесенные заболевания: пиелонефрит в 5 месяцев, рецидивирующие гнойные отиты, сепсис. Прививался согласно календарю до 4 месяцев, далее отвод по медицинским показаниям. Аллергоанамнез без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: в 4 месяца появились жалобы на водянистый стул до 4-5 раз в сутки, при обследовании выявлена гепатомегалия (+6 см), в лабораторных анализах – гипоальбуминемия, анемия (минимальное снижение гемоглобина до 42 г/л), выраженные воспалительные изменения (сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 50 мм/ч, повышение концентрации СРБ до 11,6 мг/дл), сывороточные иммуноглобулины IgG, IgA, IgM, иммунофенотипирование лимфоцитов оставались в пределах нормы. Ребенок был переведен на гидролизованную смесь без эффекта –сохранялась диарея. Кратковременное улучшение состояния наблюдалось на фоне антибактериальной терапии. В динамике отмечалось прогрессирующее ухудшение - регресс приобретенных навыков, отсутствие прибавки в весе. В возрасте 10 месяцев у ребенка сформировался абсцесс перианальной области, в 11 месяцев после дренирования абсцесса имело место формирование 2 параректальных свищей с гнойным отделяемым. Учитывая выраженную гепатомегалию, у ребенка была заподозрена гликогеновая болезнь Ib типа и проведено секвенирование 8 и 9 экзонов гена SLC37A4 методом автоматического секвенирования, однако частых мутаций не обнаружено, также не было получено данных за врожденные нарушения гликозилирования (сахарная кривая, изоэлектрофокусирование трансферрина - без патологии), наследственные болезни обмена веществ (тандемная масс-спектрометрия крови без патологии). Учитывая формирование перианального поражения была заподозрена БК, исследован фекальный кальпротектин – 1552 мкг/г, однако при контроле его значения были в пределах нормы (14,2 мкг/г). Учитывая инфекционный анамнез, высокую воспалительную активность в анализах крови, улучшение состояния на фоне массивной антибактериальной терапии заподозрен ПИД. С целью уточнения диагноза ребенку в возрасте 1 год 2 месяца было проведено молекулярно-

генетическое исследование – полноэкзомное секвенирование методом NGS, срок выполнения исследования составил 5 месяцев.

При поступлении в РДКБ состояние ребенка расценивалось как тяжелое. Физическое развитие патологически низкое, дисгармоничное за счет дефицита веса III степени (длина тела 71 см, масса тела 6200 г). Подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует. Живот мягкий, безболезненный, видимая перистальтика, печень + 1 +2 + в/3, селезенка +1 см. Периаанальная область: в проекции ануса – анальная бахромка 6 мм x 12 мм, продольные эрозии на 12 часах до корня мошонки и на 6 часах до копчиковой области; на 9 часах от ануса, и у корня мошонки на 11 часах – отверстия параректального свища с гнойным отделяемым (Рисунок 26).

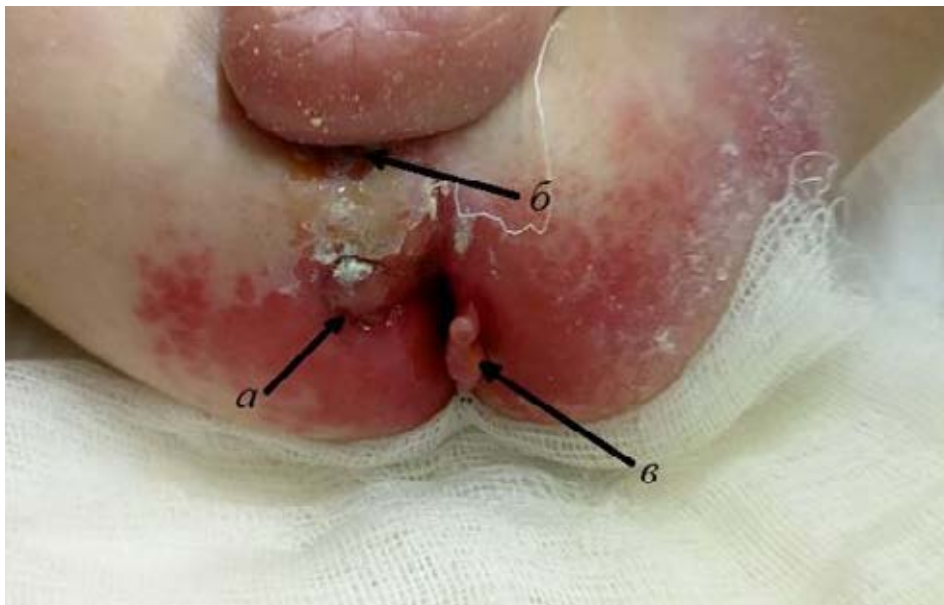


Рисунок 26. Периаанальное поражение: а, б - параректальный свищ, в - анальная бахромка

В клиническом анализе крови выявлена анемия легкой степени (Hb 95 г/л), лейкоцитоз со сдвигом влево ($14,7 \times 10^9$, п/я 9%), ускорение СОЭ (100 мм/час); в биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия (22 г/л), сывороточное железо 3,6 мкмоль /л (9 – 22 мкмоль/л), концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgG 1450 мг/дл (300-1000), IgA 150 мг/дл (10-91). УЗИ брюшной полости:

увеличена левая доля печени и I сегмент 27 мм, передне-задний размер правой доли 80 мм, левой доли 47 мм, паренхима однородная, высокой эхогенности, селезенка увеличена, 68 x 32 мм, структура однородная, эхогенность обычная. УЗИ промежности: в мягких тканях перианальной области 2 свищевых хода, 9 x 3 мм и 16 x 10 мм, нижний с плотными утолщенными стенками, сообщается с прямой кишкой. При илеоколоноскопии – множественные эрозии терминального отдела подвздошной кишки, на всем протяжении толстой кишки – выраженный отек слизистой оболочки, изменение слизистой оболочки по типу «булыжной мостовой», множественные псевдополипы (Рисунок 27), линейные язвенные дефекты (Рисунок 28). По данным ЭГДС – множественные подслизистые геморрагии в антральном отделе желудка. При морфологическом исследовании в тонкой кишке - выраженная лимфоидная гиперплазия, ворсины нормальной высоты, в слизистой толстой кишки - массивная плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с примесью небольшого количества эозинофилов и лимфоидных скоплений, в правых отделах - нейтрофильная инфильтрация, криптиты и крипт-абсцессы с формированием поверхностных эрозий. При рентгеноскопии ЖКТ с контрастным веществом (Бар-ВИПС) стенозов и стриктур тонкой кишки не выявлено.



Рисунок 27. Воспалительные псевдополипы



Рисунок 28. Язвы слизистой оболочки

За время госпитализации ребенка в РДКБ были получены результаты полноэкзомного секвенирования (p.Y91C и p.G248R в гетерозиготном состоянии), по результатам которого, принимая во внимание характерную клиническую картину (язвенное поражение толстой кишки, поражение перианальной области, осложненный инфекционный анамнез) был поставлен диагноз – первичный иммунодефицит – дефицит рецептора ИЛ-10. Учитывая потенциальную резистентность колита в рамках данного синдрома к стандартной терапии, пациенту планировалось проведение патогенетического лечения - аллогенной ТГСК. Однако ребенок умер на этапе поиска неродственного донора в результате полиорганной недостаточности на фоне инфекционного процесса, несмотря на массивную антибактериальную и противогрибковую терапию.

Срок постановки диагноза у данного ребенка составил 1 год 3 месяца.

Обсуждение: приведенный клинический пример иллюстрирует моногенный характер БК у ребенка. Несмотря на характерную клинику ПИД (тяжелые рецидивирующие инфекции, хроническая диарея, выраженная задержка физического развития), наличие гепатомегалии и перианального поражения привели к возникновению сомнений в данном диагнозе. Стоит подчеркнуть, что гликогеновая болезнь печени Ib типа тоже может сопровождаться ВЗК-подобной клиникой, но проведение секвенирования гена SLC37A4 в отсутствие характерной для заболевания гипогликемии привело к поздней диагностике ПИД. К увеличению срока диагноза также привел выбор генетического теста: стандартный срок исполнения полноэкзомного секвенирования (3 месяца) в 3 раза превышает срок исполнения панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» (1 месяц) и может составлять до 5 месяцев. Поздняя постановка диагноза стала причиной смерти ребенка в результате развития осложнений основного заболевания и невозможности проведения ТГСК.

Клинический пример 3

Пациент Ф., 2012 г.р., поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ в возрасте 5 лет 9 месяцев с жалобами на кашицеобразный стул с непостоянной примесью крови, боли в животе, болезненные дефекации, анальные трещины.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 33 неделе, 1-х физиологических родов. Масса тела при рождении 3300 г, длина тела 51 см. Грудное вскармливание до 3 месяцев, затем искусственное адаптированными молочными смесями. Перенесенные заболевания: ОРВИ, с 1.5 месяцев атопический дерматит. Наследственный анамнез – не отягощен.

Анамнез заболевания: в 4,5 года при диспансерном обследовании выявлена анемия легкой степени. Получал препараты железа, уровень гемоглобина нормализовался. В 5,5 лет появились схваткообразные боли в животе, боли в области заднего прохода при дефекации, непостоянная минимальная примесь крови, анальная трещина. В динамике отмечалось нарастание интенсивности болевого синдрома, увеличивалось количество крови в стуле, стул стал кашицеобразным, частотой до 4 раз в день, редко отмечалось недержание кала. Для обследования пациент был направлен в колопроктологическое отделение ФГБУ РДКБ.

При поступлении в РДКБ состояние расценивалось как средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Физическое развитие среднее, дисгармоничное, дефицит массы тела I степени. Живот мягкий, безболезненный. Стул кашицеобразный, до 4 раз в день с непостоянной минимальной примесью крови. Перианальная область гиперемирована, гипертрофированные анальные бахромки вокруг ануса, глубокая анальная трещина с признаками активного воспаления (Рисунок 29).



Рисунок 29. Анальная трещина

В клиническом анализе крови выявлена анемия легкой степени (Hb 104 г\л), лейкоцитоз (лейкоциты $21,6 \times 10^9$), тромбоцитоз (тромбоциты 547×10^9), при илеоколоноскопии на всем протяжении резкий отек слизистой толстой кишки, множественные эрозии до 4-6 мм, единичные язвы неправильной формы до 10 мм, преимущественно в прямой и сигмовидной кишке, спонтанная и контактная резко выраженная интенсивная кровоточивость.

Поражение перианальной области, выраженный воспалительный процесс в толстой кишке по данным эндоскопии стали основанием для диагностики болезни Крона толстой кишки. Пациенту был назначен преднизолон в максимальной дозе 1,5 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с азатиоприном в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки. Для дальнейшего обследования и лечения больной переведен в гастроэнтерологическое отделение РДКБ.

В отделении гастроэнтерологии по данным лабораторных обследований выявлено повышение фекального кальпротектина - 988.8 мкг/г, С-реактивного белка до 3,2 мг/дл (0-0.5 мг/дл), снижение уровня сывороточного железа до 4,4 мкмоль/л (9.0-22.0). Показатели сывороточных иммуноглобулинов IgA, M, G были в пределах возрастной нормы. При проведении ЭГДС обнаружены единичные эрозии антрального отдела желудка. Морфологическое исследование выявило признаки хронического гастрита низкой степени активности,

неравномерно выраженного прерывистого активного хронического колита.

На фоне постепенного снижения дозы преднизолона до 1 мг/кг (через 14 дней) состояние ребенка ухудшилось - появились немотивированные подъемы температуры до фебрильных цифр, интенсивные схваткообразные боли в животе, рвота, стал отказываться от еды. В лабораторных анализах отмечалось ускорение СОЭ до 23 мм/час, нарастание уровня С-реактивного белка до 13.2 мг/дл, фибриногена до 4.49 г\л (н.2.0-3.9). При рентгеноскопии ЖКТ с контрастным веществом (бар-ВИПС) признаки кишечной непроходимости не обнаружены.

Учитывая неэффективность гормональной терапии, решением врачебной комиссии в рамках терапии офф-лейбл был назначен ингибитор ФНО - адалимумаб (Хумира). После 2-го введения Хумиры была достигнута клиническая ремиссия заболевания, купировано воспаление перианальной области, сократились размеры анальной трещины (Рисунок 30)



Рисунок 30. Динамика перианального поражения на фоне терапии адалимумабом

Пациент вошел в группу молекулярно-генетического исследования – панель таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты», по результатам которой была выявлена ранее не описанная мутация – сдвиг рамки считывания (с.1382dupT) в гене XIAP/BIRC4 в гемизиготном состоянии. С целью определения патогенности мутации пациенту было проведено функциональное исследование -

определение экспрессии белка XIAP в Т и NK лимфоцитах методом проточной цитометрии, по результатам которой был диагностирован ПИД – XLP2. Для дальнейшего наблюдения и терапии ребенок был направлен в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Срок постановки диагноза у данного ребенка составил 4 месяца.

Обсуждение: представленный клинический пример доказывает, что фенотипические проявления XLP2 и болезни Крона могут быть абсолютно идентичны, что может привести к диагностической ошибке. Установить диагноз XLP2 позволяет только молекулярно-генетическое исследование, в данном случае применение панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» позволило поставить диагноз в течение 1 месяца после госпитализации. Тем не менее, определение экспрессии XIAP в Т и NK лимфоцитах методом проточной цитометрии, использованное для верификации патогенности выявленной мутации, может применяться и как метод скрининга XLP2. Патогенетическим лечением XLP2 является аллогенная ТГСК, которая позволяет достичь глубокой ремиссии заболевания. Стероиды, тиопурины, антицитокиновые препараты, используемые в терапии ВЗК, приводят лишь к временному терапевтическому эффекту. У данного ребенка клиническая ремиссия продолжалась всего 6 месяцев. Поздняя диагностика XLP2 значительно ухудшает прогноз ТГСК.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы являлись изучение клинических особенностей ВЗК с очень ранним началом, оптимизация лечебно-диагностической тактики, а также диагностики моногенных ВЗК-подобных заболеваний (ПИД).

Мы обследовали ретроспективно-проспективное исследование, включившее 135 детей с очень ранним началом ВЗК: 96 детей (71,1%) с ЯК, 30 детей (22,2%) с БК и 9 детей (6,7%), у которых было диагностировано моногенное ВЗК-подобное заболевание. В группу сравнения были включены 128 детей с началом ВЗК после 6 лет: 97 детей с ЯК и 31 ребенка с БК. Был проведен сравнительный анализ БК и ЯК с манифестацией до 6 лет включительно (группа исследования) и после 6 лет (группа сравнения), отдельно оценена характеристика моногенных ВЗК-подобных заболеваний (ПИД), диагностированных в ходе исследования. С целью исключения ПИД 60 детям с очень ранним началом ВЗК, проспективно включенных в исследование, проведено молекулярно-генетическое исследование – панель таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты».

Медиана возраста манифестации ВЗК в группе исследования составила 2,6 [2; 3] лет; манифестация на 1-м месяце жизни (неонатальное) наблюдалась в 2% (3) случаев, до 2 лет (инфантильное) – в 33 (45) случаев; в 64% (87) случаев заболевание манифестировало в возрасте от 2 до 6 лет. Как и в исследовании Bequet E. et al. [38], в нашем исследовании среди детей с очень ранним началом ВЗК незначительно преобладали мальчики (1,4:1, $p=0,034$), ПИД был диагностирован преимущественно у мальчиков (8:1), поскольку наиболее часто встречающейся формой ПИД являлся XLP2, имеющий X-сцепленное наследование.

В нашем исследовании процент детей с очень ранним началом ВЗК, имевших родственников с верифицированным диагнозом ВЗК, не превышал 3% и соответствовал группе сравнения (5,5% случаев, $p=0,367$). Полученный результат был значительно ниже, чем в ранее проведенных исследованиях, где процент родственников с ВЗК достигал 18-29% случаев [195, 125, 244, 41]. Выявленное

различие может быть объяснено относительно невысокой заболеваемостью ВЗК в России (5,1 на 100 000 взрослого населения), регистрировавшейся до недавнего времени [3]. У детей с ПИД семейный анамнез также не был отягощен, за исключением двух детей, являвшихся родными братьями.

Изучение инфекционного анамнеза была незаменимым инструментом для диагностики ПИД. В отличие от детей с ВЗК, инфекционный анамнез у которых не имел особенностей, большинство детей с моногенным ВЗК-подобным заболеванием имели в анамнезе рецидивирующие или тяжелые инфекции: 3 ребенка перенесли сепсис, респираторные инфекции имели место у 7 детей, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки – у 2 детей, пиелонефрит – у 2 детей, персистирующая вирусемия EBV – у 2 детей. Наши результаты совпадают с результатами Uhlig H. et al. [301] и Lega S. et al. [173], согласно которым тяжелые инфекции являются характерной чертой моногенных ВЗК-подобных заболеваний. Таким образом, подробный сбор инфекционного анамнеза позволяет заподозрить моногенный характер заболевания.

Анализ сопутствующей патологии показал, что у детей с очень ранним началом ВЗК статистически значимо чаще наблюдалось сочетание ВЗК с другим аутоиммунным заболеванием (целиакия, алопеция, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, ЮИА) – в 7,4% случаев, в то время как в группе сравнения - в 0,8% случаев ($p=0,01$). Среди детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями только 1 ребенок имел сопутствующее аутоиммунное заболевание (ЮИА). В литературе подчеркивается высокая частота встречаемости сопутствующей аутоиммунной патологии у детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями [301, 284], но отсутствуют данные о частоте аутоиммунной патологии при очень раннем начале ВЗК. Можно предположить, что у детей с очень ранним началом ВЗК сильнее выражена предрасположенность к аутоиммунной патологии, в целом характерная для пациентов с ВЗК за счет плейотропии генов наследственной предрасположенности к ВЗК [315].

4.1 Особенности ЯК с очень ранним началом

Клиническая картина при ЯК с очень ранним началом была похожей у детей обеих групп. Основные клинические симптомы ЯК с очень ранним началом включали кровь в стуле (93%), диарею (78%) и боли в животе (52%), что соответствовало данным Oliva-Hemker M. et al.[220] и Bequet E. et al.[38]. В 35% случаев при очень раннем начале ЯК примесь крови в стуле была минимальной. Из внекишечных проявлений самым частым была лихорадка (35%), потеря веса (29%) и артралгии (24%), задержка физического развития, (9%). Артралгии практически не наблюдались у детей с началом ЯК после 6 лет (9%, $p=0,007$). Учитывая достаточно высокую частоту артралгий при раннем начале ЯК, целесообразно включать ЯК в спектр диагностического поиска при артралгиях у детей дошкольного возраста. Показатели физического развития статистически не различались между группами, задержка физического развития на момент первичной госпитализации, в отличие от данных Mamula et al. [195], при очень раннем начале ВЗК наблюдалась редко (10%, $p=0,164$).

Частота ПСХ у детей с ЯК статистически не различалась между группами и в группе исследования достигала 5% случаев. Данные литературы указывают на меньшую частоту ПСХ у детей (3,5%) [89, 232], а также более позднюю манифестацию - в подростковом возрасте.

Для детей с очень ранней манифестацией ЯК были характерны более низкие цифры гемоглобина (112 ± 1.9 г/л) и более высокая частота анемии (48%), чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В исследовании Oliva-Hemker M. et al. [220] также было показано, что для детей с очень ранним началом ЯК характерны более низкий средний уровень гемоглобина, но, в отличие от нашего исследования, анемия была более характерна для детей с началом ВЗК после 6 лет.

В отличие от данных литературы [19], согласно которым для ЯК с очень ранним началом характерна умеренная активность при первой атаке, в нашей когорте большинство детей группы исследования имели низкую активность в дебюте заболевания (71%). В группе сравнения меньше половины детей (48%)

дебютировали с атаки легкой степени тяжести ($p=0,002$). Вероятно, что низкая активность заболевания на момент манифестации могла приводить к отсроченному проведению эндоскопического исследования и, следовательно, более длительному сроку постановки диагноза у детей с очень ранним началом ЯК: медиана срока постановки диагноза у детей группы исследования составила 7,5 месяцев [6;12], а в группе сравнения – 4 месяца [3;5], ($p<0,001$). Стоит подчеркнуть, что до постановки диагноза ЯК каждый пятый пациент группы исследования (20%) наблюдался по поводу железодефицитной анемии, в то время как в группе сравнения доля таких детей не превышала 2% ($p<0,0001$).

Несмотря на низкую клиническую активность, для детей с очень ранним началом ЯК было характерно наличие воспалительных изменений в лабораторных анализах: тромбоцитоз (39%), лейкоцитоз (22%), повышение СРБ (22%), ($p<0,05$). В ранее проведенных исследованиях не было выявлено подобных различий [220].

Показатели биохимического анализа крови значимо не различались между группами. Сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM, IgG были исследованы у 92,7% детей группы исследования: наиболее часто имело место повышение концентрации сывороточного IgG (32%), реже повышался уровень IgA (18%), уровень IgM оставался в пределах нормы у большинства детей. Исследование ANCA было выполнено большинству детей с ЯК, однако в обеих группах информативность данного исследования была низкой. ANCA были обнаружены у трети обследованных детей обеих групп, что было значительно меньше, чем в исследовании Birimberg-Schwartz L. et al, где ANCA у детей с ЯК обнаруживались в 63% случаев [45]. В данном обнаружение ANCA было ассоциировано с тяжелой атакой ЯК, в нашем же исследовании большинство детей имели минимальную активность колита. Исследование же фекального кальпротектина оказалось высоко информативным: в группе исследования медиана составила кальпротектина 817 мкг/г [600;924], в 81% случаев уровень его превышал 150 мкг/г. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные [179, 126] об эффективности данного маркера для скрининговой диагностики ВЗК.

В нашем исследовании для детей с очень ранним началом ЯК было

характерно тотальное поражение толстой кишки (84%), что статистически значимо превышало частоту панколита в группе сравнения (63%), ($p=0,001$). Полученные нами данные согласуются с результатами Aloï M. et al.[19], но отличаются от данных других исследователей, утверждающих, что частота панколита одинакова во всех возрастных группах [125, 170, 38, 152]. Ретроградный илеит на фоне тотального поражения толстой кишки в группе исследования наблюдался в 17% случаев и в 14% случаев в группе сравнения, что подчеркивает необходимость обязательного осмотра терминального отдела подвздошной кишки. Частота ретроградного илеита не отличалась от ранее опубликованных данных [177, 179]. В нашем исследовании только у 1 (1%) ребенка отсутствовало поражение прямой кишки, в то время как по данным литературы интактная прямая кишка у детей с ЯК наблюдается в 5% случаев [42, 177]. Эндоскопическая картина ЯК у детей с очень ранним началом ЯК не отличалась от группы сравнения: основными признаками являлись отек слизистой оболочки кишки (91%), контактная кровоточивость (84%), эрозии (80%). Язвы и псевдополипы встречались редко, в 13% и 4% случаев соответственно. Эрозивное поражение желудка имело место у 4 (4%) детей с очень ранней манифестацией ЯК, что соответствует данным литературы ЯК [162, 132, 221].

Таким образом, у детей с очень ранней манифестацией ЯК характерен тотальный колит и редко наблюдается левосторонний колит, а эндоскопические признаки, наблюдаемые в данной возрастной группе, неспецифичны. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения илеоколоноскопии у всех детей с ЯК, учитывая высокий процент панколита.

Единственным статистически значимым отличием гистологической картины при очень раннем начале ЯК являлась более высокая частота встречаемости эрозий в группе исследования (40%), остальные гистологические признаки встречались с сопоставимой частотой. Основным признаком активного воспаления в группе исследования являлась нейтрофильная инфильтрация (77%), криптиты и крипт-абсцессы встречались только у трети детей. Из признаков хронического воспалительного процесса наиболее часто встречалась

лимфоплазмоцитарная инфильтрация (100%), изменение архитектуры крипт отсутствовало практически у половины детей обеих групп. Полученные результаты не противоречили данным литературы, согласно которым отсутствие характерных морфологических изменений у детей с ЯК может достигать 34% [192, 246]. Хотя в литературе эозинофильная инфильтрация рассматривается как характерная черта ВЗК с очень ранним началом [98, 265, 275], в нашем исследовании эозинофильная инфильтрация наблюдалась достаточно часто в обеих группах: в 60% случаев в группе исследования и в 70% случаев в группе сравнения. Данный признак может ошибочно интерпретироваться как проявление аллергического воспаления, особенно при очень раннем начале ЯК [244]. Стоит отметить, что у 2 (2%) детей с очень ранним началом ЯК присутствовали гранулемы, находившиеся в непосредственной близости от разрушенной крипты, что затрудняло дифференциальную диагностику с БК.

Таким образом, для очень раннего начала ЯК характерно тотальное поражение толстой кишки, при этом эндоскопические и гистологические признаки не имеют значимых отличий от таковых при манифестации ЯК в возрасте после 6 лет. В то же время отсутствие характерных гистологических признаков ЯК, таких как нарушение архитектоники крипт, криптиты и крипт-абсцессы, не исключает диагноз ЯК, а наличие эозинофильной инфильтрации не противоречит диагнозу ЯК.

Мы проанализировали подходы к терапии ЯК в зависимости от возраста манифестации заболевания, а также ответ на терапию в виде достижения глубокой ремиссии колита. Несмотря на более низкую активность ЯК в дебюте заболевания, дети с очень ранним началом ЯК реже достигали ремиссии на фоне индукционной терапии препаратами 5-АСК: только в 56% случаев, а в группе сравнения - в 71% случаев ($p=0,036$). Нельзя однозначно сказать, обусловлен ли неудовлетворительный ответ на монотерапию 5-АСК в группе исследования распространенностью поражения или особенностями фармакодинамики 5-АСК у детей до 6 лет. Согласно Stephens et al. недостаточная эффективность препаратов 5-АСК у детей с очень ранним началом ЯК может быть связана с отсутствием или

недоступностью жидких лекарственных форм, более удобных для дозирования и администрации у маленьких детей [280]. В целом, препараты 5-АСК широко назначались в обеих группах, в том числе офф-лейбл у детей до 6 лет. Но при катамнестическом наблюдении большинство детей обеих групп (83%) требовали эскалации терапии. Частота побочных реакций на препараты 5-АСК не различалась между группами и составляла 4% и 3% случаев соответственно. Серьезные побочные реакции не были зарегистрированы, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности данной группы препаратов.

Как и в исследовании Oliva-Hemker M. et al [220], в нашем исследовании частота применения ГКС не различалась между группами: их получало 67 (70%) детей группы исследования и 57 (59%) детей группы сравнения ($p=0,133$). Тем не менее, при первой атаке ЯК ГКС статистически значимо чаще назначались в группе исследования (44%), ($p=0,037$). Возраст начала ЯК не влиял на ответ на терапию ГКС: гормонорезистентность наблюдалась в 6% случаев в группе исследования, в группе сравнения - в 7%, гормонозависимость - в 60% и 70% случаев соответственно. Процент гормонозависимости был выше, чем в ранее опубликованных данных (43-45%) [292, 140]. В нашем исследовании при катамнестическом наблюдении стандартные курсы ГКС не были ассоциированы с задержкой физического развития у детей с очень ранним началом ЯК.

В нашем исследовании число детей, получавших иммуносупрессивную терапию, было высоким в обеих группах, в отличие от исследований Oliva-Hemker M. et al. и Kelsen J. et al. [220, 152], где дети с очень ранним началом ЯК получали статистически значимо чаще получали иммуносупрессоры [220]. Азатиоприн назначался в 76% случаев как в группе исследования, так и в группе сравнения, что объяснялось высоким процентом гормонозависимого течения ЯК. Однако, назначение азатиоприна в первые 6 месяцев от начала заболевания, как и в исследовании Ledder et al.[170], было характерно именно для группы с очень ранним началом ЯК ($p=0,003$). Побочные реакции на азатиоприн развивались редко (7%) и носили обратимый характер. Онкологические заболевания, ассоциированные с применением азатиоприна [112, 137, 141] не были

зарегистрированы. Альтернативные иммуносупрессивные препараты (микофенолата мофетил, такролимус, сиролимус, метотрексат) применялись в группе исследования только в 11% случаев, что отличалось от данных Kelsen J. et al., согласно которой иммуносупрессивные препараты второй линии терапии с большей частотой назначаются детям с ранним началом ВЗК [152].

Биологическая терапия применялась у трети детей обеих групп (27%). Основной группой препаратов были ингибиторы ФНО (инфликсимаб и адалимумаб), ведолизумаб получал только 1 ребенок группы исследования. Первой линией терапии являлся инфликсимаб. Половине детей группы исследования (54%), получавших биологическую терапию, ингибиторы ФНО были назначены офф-лейбл в возрасте до 6 лет по решению врачебной комиссии. Результаты терапии инфликсимабом у детей до 6 лет были сопоставимы с данными литературы [154, 56, 286]: был высок процент немедленных инфузионных реакций (треть детей, $p=0,015$), всем детям требовалась оптимизация режима введения препарата, но процент достижения бесстероидной ремиссии был несколько выше (35,7%). В целом, оптимизация режима введения инфликсимаба требовалась в половине случаев в обеих группах, но смена агента биологической терапии (переход на адалимумаб) в группе исследования производилась достоверно чаще - в 35% случаев ($p=0,018$), что было связано как с потерей ответа на инфликсимаб, так и с нежелательными реакциями. Несмотря на оптимизацию антицитокиновой терапии, в группе исследования 6 детям (23%), получавшим биологическую терапию, была проведена тотальная колэктомия, в то время как в группе сравнения колэктомия была проведена только 1 ребенку, получавшему инфликсимаб (3,8%), ($p=0,099$). Всего колэктомия в группе исследования была проведена 10 детям (10%), а в группе сравнения – 2 детям (2%). Таким образом, процент резистентных к терапии форм ЯК в группе исследования (17%) превышал таковой в группе сравнения (5%) ($p=0,01$). Причиной умеренной эффективности ингибиторов ФНО у детей с очень ранним началом ЯК могла быть как первичная резистентность, так и быстрое снижение концентрации препарата из-за тотального поражения толстой кишки. Данный

вопрос требует дальнейшего изучения, в частности исследования фармакодинамики ингибиторов ФНО у детей до 6 лет. Тем не менее, применение препаратов биологической терапии было безопасно и являлось терапией выбора при гормонорезистентности, гормонозависимости и неэффективности иммуносупрессивной терапии.

Несмотря на более высокий процент резистентных форм ЯК в группе исследования (17%), глубокая ремиссия заболевания достигалась в 51% случаев, что было статистически значимо больше, чем в группе сравнения (35%), ($p=0,03$).

Таким образом, с одной стороны, дети с очень ранним началом ЯК лучше отвечают на проводимую терапию, но с другой стороны среди них выше процент резистентных форм, требующих оптимизации биологической терапии, а в ряде случаев - проведения тотальной колэктомии.

4.2 Особенности БК с очень ранним началом

Клиническая картина БК с очень ранним началом принципиально отличалась от группы сравнения (Рисунок 31).

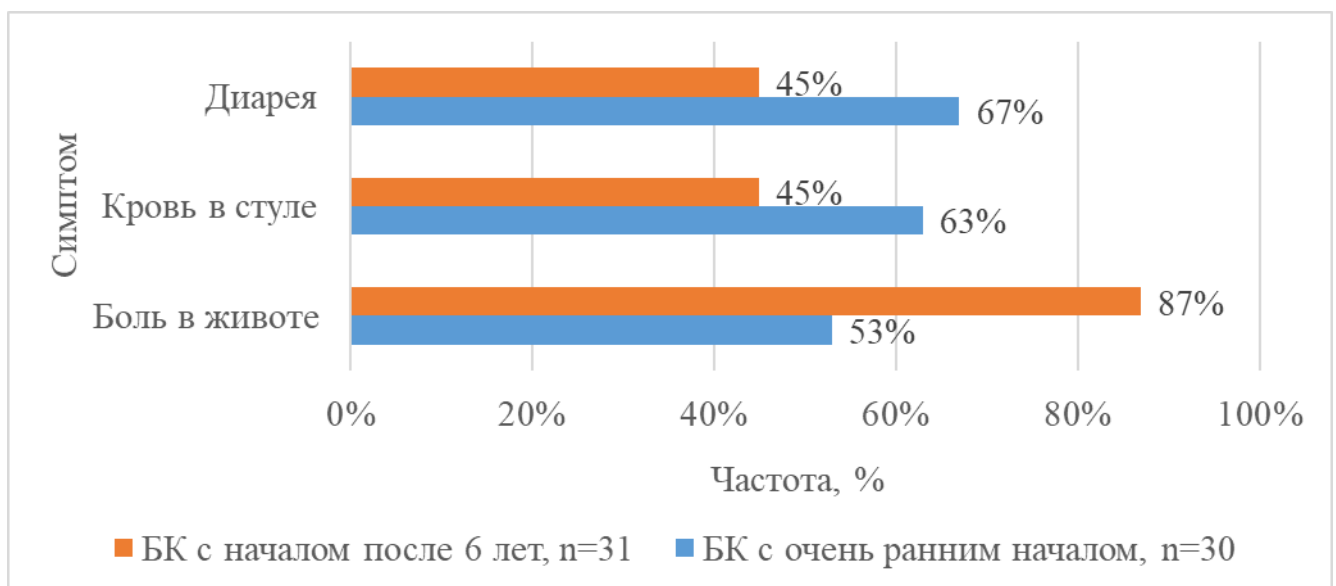


Рисунок 31. Основные симптомы БК в зависимости от возраста манифестации

Для БК с очень ранним началом, как и в литературе [170, 38], в первую очередь была характерна кровь в стуле, в то время как для БК с началом после 6 лет основным клиническим проявлением являлись боли в животе. Различия клинической картины объяснялись преимущественным поражением толстой кишки при очень раннем начале БК. Колитический синдром значительно затруднял проведение дифференциальной диагностики БК и ЯК в исследуемой группе, что соответствовало данным литературы [19, 220, 38, 152].

Частота встречаемости перианального поражения достоверно не различалась между группами - оно присутствовало у трети детей обеих групп, что подчеркивает необходимость осмотра перианальной области при проведении физикального обследования. Согласно литературным данным, частота перианального поражения при БК у детей, как правило не превышает 10% [120, 10], более высокий процент перианального поражения, полученный в нашем исследовании, может быть объяснен небольшим объемом выборки.

Спектр внекишечных проявлений был сопоставим в обеих группах, что соответствовало ранее опубликованным данным [38]. Наиболее часто встречающимися внекишечными проявлениями БК в группе исследования являлись потеря массы тела (43%) и лихорадка (40%), поражение суставов наблюдалось исключительно у детей с очень ранним началом БК (13%) ($p=0,05$). Отмечалась относительно высокая частота ПСХ в группе исследования, составившая 10% случаев, что, однако, может объясняться объемом выборки и требует дальнейшего изучения. Показатели физического развития у детей с БК достоверно не различались между группами: задержка физического развития и дефицит массы тела имели место у трети детей обеих групп. Задержка физического развития и дефицит массы тела были более характерны для БК, чем для ЯК, независимо от возраста начала заболевания ($p=0,03$).

Как и в исследовании Bequet et al. [38], в нашем исследовании характер течения БК достоверно не различался между группами, в обеих группах преобладала нестенозирующая и непенетрирующая форма БК (B1). По нашим данным формирование внутрибрюшного инфильтрата не было характерно для

детей с очень ранним началом БК, что соответствовало данным Gupta et al. [120]. Данный факт может быть объяснен преимущественно толстокишечной локализацией воспалительного процесса при очень раннем начале БК.

При сравнении лабораторных показателей было показано, что для детей с очень ранним началом БК были характерны более высокие цифры альбумина, чем в группе сравнения: $38,5 \pm 1,4$ г/л и $34,2 \pm 1,4$ г/л соответственно, ($p=0,04$). Также у детей с очень ранним началом БК статистически значимо чаще был повышен уровень сывороточного IgG (24%), ($p=0,004$). Остальные лабораторные параметры были сопоставимы в обеих группах: ускорение СОЭ в группе исследования встречалось в 40% случаев, в группе сравнения – в 45% случаев ($p=0,8$). Повышение концентрации СРБ в группе исследования наблюдалось в 43% случаев, в группе сравнения – в 55% случаев ($p=0,45$). В ранее опубликованных статьях достоверных различий в значениях лабораторных показателей между группами не было выявлено [120, 220, 38]. Если более высокие цифры альбумина в группе исследования можно объяснить низкой частотой поражения тонкой кишки, то причина более высокой лабораторной активности БК в виде повышения сывороточного IgG в данной группе требует дальнейшего изучения, учитывая отсутствие достоверных различий в активности заболевания между группами на момент поступления в отделение гастроэнтерологии. Исследование ANCA было проведено большинству детей обеих групп (77% и 84% соответственно) и имело низкую информативность: положительный результат наблюдался в 13% случаев в группе исследования и в 14% случаев в группе сравнения ($p=0,117$). Данные результаты соответствовали результатам исследования Markowitz et al. [198], где была доказана низкая информативность серологических маркеров у детей с БК. Фекальный кальпротектин был исследован у половины детей с БК в обеих группах. Медиана уровня фекального кальпротектина в исследуемой группе составила 894 мкг/г [567;944], а в группе сравнения 827 мкг/г [312;1023] ($p=0,882$), что подчеркивает высокую информативность данного маркера для диагностики ВЗК у детей.

Таким образом, для БК с очень ранним началом имело следующие отличия

при сравнении лабораторных показателей: более высокая концентрация альбумина и большая частота повышения сывороточного IgG. Для остальных показателей выявленные различия не достигали статистической значимости, что может быть объяснено как отсутствием различий, так и небольшим объемом выборки. Исследование ANCA оказалось неинформативным и не могло быть применено для дифференциальной диагностики ЖК и БК.

Особенностью эндоскопической картины БК с очень ранним началом являлась локализация воспалительного процесса в толстой кишке. Изолированное поражение толстой кишки (L2) в группе исследования наблюдалось в 53% случаев, в группе сравнения – в 26% случаев ($p=0,037$), илеоцекальная локализация (L1) не была характерна для группы исследования и наблюдалась в 7% случаев, в группе сравнения - в 32% случаев ($p=0,022$). Данные результаты соответствовали данным литературы, согласно которым для очень раннего начала БК не характерна илеоцекальная локализация [125, 170, 19, 220, 152]. Частота остальных локализаций БК достоверно не различалась между группами: илеоколит (L3) в группе исследования имел место в 30% случаев, в группе сравнения – в 39% случаев ($p=0,592$), поражение тонкой кишки (L4) – в 10% и 3% случаев соответственно ($p=0,354$). Стоит отметить, что у половины детей группы исследования с изолированным поражением толстой кишки при первичной госпитализации при динамическом наблюдении имело место прогрессирование заболевания с вовлечением в патологический процесс подвздошной кишки. Ранее распространение воспалительного процесса с возрастом у детей с БК было описано Rinawi F. et al. [234].

Для БК с очень ранним началом не было характерно формирование стенозов: на момент первичной госпитализации в отделение гастроэнтерологии РДКБ частота стенозов в группе исследования составляла 7%, а в группе сравнения - 32% ($p=0,022$). На момент последней госпитализации в РДКБ стриктурирующая БК в группе исследования была диагностирована у 7 (23%) детей, т.е. для БК с очень ранним началом была характерна эволюция фенотипа заболевания. Эволюция фенотипа БК у детей с очень ранним началом

заболевания не была исследована ранее, однако, в целом, для БК у детей характерно изменение характера заболевания с течением времени [234].

Патологические изменения слизистой оболочки, выявляемые при эндоскопическом исследовании, достоверно не различались между группами. В группе исследования наиболее часто встречались эрозии, отек и контактная кровоточивость, присутствовавшие в 83% случаев, в группе сравнения - отек слизистой оболочки (94%), эрозии (77%), контактная кровоточивость (68%).

Таким образом, для БК с очень ранним началом было характерно тотальное поражение толстой кишки, редко наблюдалось поражение терминального отдела подвздошной кишки, что значительно затрудняло дифференциальную диагностику с ЯК. Характер и локализация БК с очень ранним началом изменяется с течением времени, поэтому динамическое наблюдение является важной составляющей диагностического и лечебного процесса для детей младшего возраста.

Особенностью гистологической картины БК с очень ранним началом являлся непрерывный характер воспалительного инфильтрата, наблюдавшийся у большинства детей группы исследования (93%), статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (48%), ($p=0,0004$). Другой отличительной чертой БК с очень ранним началом являлись менее выраженные фибротические изменения, присутствовавшие в группе исследования только в 30% случаев, а в группе сравнения – в 58% случаев ($p=0,04$). Еще одним отличием стало статистически значимо более частое выявление гиперплазии GALT: в группе исследования она наблюдалась в 27% случаев, в группе сравнения – в 6% случаев, ($p=0,04$). Остальные гистологические признаки встречались с сопоставимой частотой в обеих группах, что может быть объяснено как отсутствием различий, так и небольшим объемом выборки. В отличие от данных Conrad M. et al. [73], частота апоптозов в группе исследования была низкой и составляла 7%, а эозинофильная инфильтрация была характерна как для очень раннего начала БК (60%), так и для БК с началом после 6 лет (70%). Эпителиоидно-клеточные безнекротические гранулемы были обнаружены только у 7 (23%) детей группы исследования, при

этом у 3 детей при первичном обследовании гранулемы отсутствовали и были выявлены при катамнестическом наблюдении. Ранее Gupta N. et al. показал, что при первичном обследовании у детей с очень ранним началом БК гранулемы присутствуют только в 17,2% случаев [120], хотя в целом для детей с БК характерна высокая частота обнаружения гранулем (50%) [202, 246]. Основными патологическими признаками в обеих группах являлись лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки (100%) и нейтрофильная инфильтрация (80%), что соответствовало данным Conrad M. et al. Эрозии и язвы наблюдались достаточно редко – в 33% и 17% случаев соответственно.

Таким образом, в большинстве случаев у детей группы исследования отсутствовали характерные гистологические признаки БК – дискретность поражения, эпителиоидноклеточные гранулемы, фибротические изменения. Отсутствие характерных эндоскопических и гистологических признаков БК в группе исследования было ассоциировано с более длительным сроком постановки диагноза: его медиана составила 24 месяца [20;60], в то время как в группе сравнения – 15 месяцев [11;24], ($p=0,048$).

Трудность дифференциальной диагностики БК и ЯК нашла отражение в достаточно высоком проценте смены диагноза в группе исследования. В ходе катамнестического наблюдения у 15 (12%) детей с очень ранним началом ВЗК была произведена смена диагноза, в группе сравнения - у 6 (5%) детей ($p=0,042$). Смена диагноза с ЯК на БК при катамнестическом наблюдении имела место у 7 детей группы исследования и у 4 детей группы сравнения ($p=0,335$). Смена диагноза с БК на ЯК имела место у 8 детей группы исследования и 2 детей группы сравнения ($p=0,058$). Высокий процент смены первичного диагноза у детей с очень ранним началом ВЗК был отмечен другими авторами [19, 220, 38, 152].

Анализ проводимой терапии показал, что в качестве первой линии индукционной терапии БК с наибольшей частотой назначались ГКС: в 93% случаев в группе исследования и в 77% случаев в группе сравнения. Тем не менее, в группе исследования статистически значимо чаще ГКС назначались повторно – в 61% случаев, а в группе сравнения - в 21% случаев ($p=0,005$).

Гормонорезистентность наблюдалась с сопоставимой частотой в обеих группах: в 21% случаев в группе исследования и в 29% случаев в группе сравнения. Гормонозависимость статистически значимо чаще развивалась у детей с очень ранним началом БК – в 61% случаев, в группе сравнения – в 29% случаев, ($p=0,029$). Для детей с БК характерны высокие цифры гормонозависимости и гормонорезистентности [292, 140], наши данные не противоречили данным литературы. Несмотря на высокий процент гормонозависимости, в группе исследования, в отличие от группы сравнения, биологическая терапия назначалась после повторных курсов ГКС. Kelsen J. et al. предполагает, что возрастные ограничения для применения ингибиторов ФНО могут приводить к ограничению доступности этих препаратов для детей до 6 лет [152, 156].

Иммуносупрессоры широко назначались в обеих группах: за время наблюдения их получали практически все дети группы исследования (93%) и все дети группы сравнения. Основным препаратом являлся азатиоприн, метотрексат назначался в 14% случаев в группе исследования и в 6% случаев в группе сравнения. Нежелательные реакции на азатиоприн наблюдались редко в обеих группах: в 7% случаев в группе исследования (2 - агранулоцитоз) и в 10% случаев в группе сравнения (2 – агранулоцитоз, 1 – панкреатит).

Ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) получали 23 (77%) ребенка группы исследования, но только 2 детям ингибитор ФНО назначался в возрасте до 6 лет офф-лейбл по решению врачебной комиссии. В группе сравнения ингибиторы ФНО получали 26 (84%) детей ($p=0,524$). Ведолизумаб получали 2 (7%) ребенка группы исследования по решению врачебной комиссии. Препаратом первой линии был инфликсимаб, адалимумаб первично был назначен 4 детям группы сравнения и 4 детям группы исследования. У половины детей, получавших ингибитор ФНО, требовалась интенсификация режима введения препарата, что не отличалось от ранее опубликованных данных [74]. Частота перехода с инфликсимаба на адалимумаб была сопоставима в обеих группах (33% и 16% случаев соответственно, $p=0,298$). Частота нежелательных реакций была низкой в обеих группах, серьезных побочных реакций зафиксировано не было.

Частота хирургических вмешательств не различалась между группами: сегментарная резекция в пределах пораженных тканей была проведена 6 (20%) детям группы исследования и 9 (29%) детям группы сравнения ($p=0,554$). Тем не менее, только в группе исследования формирование стеноза кишки у 3 детей произошло на фоне адекватной терапии. Отдельно стоит отметить, что у 2 (7%) детей группы исследования, изначально наблюдавшихся с диагнозом ЯК, диагноз БК был поставлен после проведения тотальной колэктомии, т.к. имел место рецидив заболевания в виде язвенного илеита. Согласно Rialon K. et al., у детей с очень ранним началом ЯК в 24% случаев после проведения колэктомии диагноз может пересматриваться на БК из-за рецидива заболевания [233].

БК с очень ранним началом в нашем исследовании, в отличие от данных литературы [220, 38], характеризовалась резистентным течением и потребностью в агрессивной терапии, но антицитокиновая терапия в данной группе нередко назначалась после повторных курсов стероидной терапии. Процент достижения глубокой ремиссии в группе исследования был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения и составлял 20% ($p=0,031$). Неполный ответ на проводимую терапию мог быть связан как с длительным сроком постановки диагноза, так и с поздним началом биологической терапии.

Подводя итог, можно утверждать, что как для ЯК, так и для БК с очень ранним началом, характерно тотальное поражение толстой кишки, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику. Тем не менее, для ЯК с очень ранним началом в большинстве случаев характерен благоприятный прогноз, а для БК с очень ранним началом - высокий процент гормонозависимых форм и резистентное течение. Полученные результаты демонстрируют необходимость более широкого применения и раннего назначения антицитокиновой терапии у детей с очень ранним началом БК, учитывая хороший профиль безопасности данных препаратов.

4.3 Особенности моногенных ВЗК-подобных заболеваний

Моногенные ВЗК-подобные заболевания (ПВД) имели достаточно низкую частоту встречаемости – 6,7% от всех детей, включенных в группу исследования. В наиболее крупном исследовании Crowley E. et al. [75], включившем 1000 детей с ВЗК, которым проводилось полноэкзомное секвенирование, частота моногенных ВЗК-подобных заболеваний составила 7,8%, что сопоставимо с нашими результатами. Нозологический спектр включал: XLP2 (3 ребенка), дефицит CARMIL2 (RLTPR) (2 ребенка, сибсы), дефицит мевалонаткиназы (1 ребенка), дефицит рецептора ИЛ-10 (1 пациент), синдром активации PI3K- δ (1 пациент), дефект STAT1 (1 пациент). Для детей с ПВД была характерна как ЯК-подобная (5 детей), так и БК-подобная клиника (4 ребенка), тем не менее, тяжелое течение колита имело место лишь у моногенных ВЗК-подобных заболеваний с БК-подобной клиникой (XLP2, дефицит ИЛ-10). Клиническая картина колита кардинально не отличалась от таковой при очень раннем начале ВЗК. Тяжесть состояния детей с ПВД, как и в исследовании Lega S. et al. [173], объяснялась сопутствующими заболеваниями, в частности, тяжелыми инфекциями. У одного ребенка с XLP2 в связи с невозможностью достижения клинической ремиссии на этапе диагностического поиска была проведена колэктомия, за которой последовал рецидив в терминальном отделе подвздошной кишки. Пациент с дефицитом ИЛ-10 умер за время наблюдения и являлся единственным летальным исходом во всех группах, в целом моногенная природа ВЗК ассоциирована с тяжелым течением заболевания и высокой летальностью [150, 157, 322].

Срок постановки диагноза в группе моногенных ВЗК-подобных заболеваний был самым длительным, его медиана составила составляла 44 месяца [12;132], минимальный срок – 4 месяца, максимальный – 146 месяцев, что значительно превышало срок диагностики ЯК и БК с очень ранним началом.

Все дети с моногенным ВЗК-подобным заболеванием в дебюте заболевания имели клинику, аналогичную ВЗК: диарея (8 детей), кровь в стуле (7 детей), боли в животе (6 детей). Особенности XLP2 и дефицита ИЛ-10 было тяжелое

поражение перианальной области, в случае дефицита ИЛ-10, возникшее на 1-м году жизни. Для дефицита Ил-10 характерно раннее формирование перианального поражения согласно данным литературы [322]. При эндоскопическом и гистологическом исследовании у детей с моногенным ВЗК-подобным заболеванием не было выявлено значительных отличий от полигенных ВЗК. Повышенный уровень СРБ, с большей частотой выявлявшийся у детей с ПИД, чем у детей с ВЗК, может быть объяснен как течением инфекционного процесса, так и воспалительным процессом в кишке. Важно отметить, что стандартное иммунологическое обследование, включавшее определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и исследование иммунограммы, у данных детей не позволяло диагностировать ПИД. Все дети с ПИД имели характерные особенности, которые представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Характеристика моногенных ВЗК-подобных заболеваний в группе исследования (n=9), частота (%)

Параметр	Количество детей
Мужской пол	88,9%
Эскалация тяжести колита при динамическом наблюдении	88,9%
Резистентность к проводимой терапии	100% из получавших специфическую терапию
Инфантильная манифестация колита	66,7%
Гепатоспленомегалия	55,5%
Отягощенный инфекционный анамнез	55,5%
Перианальное поражение	44,4%
Лимфоаденопатия	33,3%

При моногенном ВЗК-подобном заболевании наблюдалась эскалация тяжести колита при динамическом наблюдении и резистентность к проводимой терапии. В первую очередь отсутствие ответа на стандартную терапию ВЗК, включая ингибиторы ФНО, было характерно для детей с XLP2. Для детей с ПИД, кроме XLP2, были характерны отягощенный инфекционный анамнез, наличие

лимфопролиферации (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), что соответствовало данным литературы [157, 322, 173]. Все дети с ПИД были переведены в профильный иммунологический стационар с целью патогенетического лечения. ТГСК была проведена 2 детям с XLP2 и позволила достичь эндоскопической ремиссии заболевания.

Диагноз ПИД у всех детей был верифицирован по результатам молекулярно-генетического исследования (Рисунок 32).



Рисунок 32. Генетические исследования у детей с очень ранним началом ВЗК

По данным панели таргетного секвенирования «ПИД» у 5 детей были выявлены мутации: у 1 ребенка - гиперморфная мутация (gain-of-function) в гене *STAT1* (p.K388R, описанная в базе данных HGMD) в гетерозиготном состоянии, у 1 ребенка - гиперморфная (gain-of-function) мутация гена *PIK3CD* в гетерозиготном состоянии, у 2 детей-сисбсов - гомозиготная делеция сайта сплайсинга гена *CARMIL2/RLTPR* (c.2082+1_2082+10delGTGGGCGTCC), у 1

ребенка – ранее не описанная гемизиготная мутация гена *XIAP/BIRC4* (p.V461fs), патогенность которой была подтверждена сниженной экспрессией белка XIAP при функциональном исследовании. По данным полноэкзомного секвенирования у 1 ребенка были выявлены 2 гетерозиготные миссенс-мутации гена *IL10RA* (p.T91C, описанная в базе данных HGMD, и p.G248R, ранее не описанная). По данным автоматического секвенирования отдельных генов мутации были выявлены у 3 детей: у 2 детей со сниженной экспрессией белка XIAP в Т- и НК-лимфоцитах по данным проточной цитометрии - гемизиготные делеции гена *XIAP/BIRC4*, у 1 ребенка с повышенным содержанием мевалоновой кислоты в моче по данным ТМС - 2 гетерозиготные мутации гена *MVK* (p.A28V и p.T159Cfs*9, описанные в базе данных HGMD).

Экспрессия белка XIAP в Т- и НК-лимфоцитах была снижена у всех детей с XLP2, включенных в исследование. Применение данного функционального теста является эффективным методом скрининга для XLP2 у детей мужского пола с очень ранним началом ВЗК, поскольку XLP2 может протекать аналогично БК, но резистентен к стандартной терапии ВЗК и требует проведения ТГСК [291, 222, 230, 174].

Проведенное проспективно молекулярно-генетическое исследование – панель таргетного секвенирования «ПИД» методом NGS, включившее 60 детей с очень ранним началом ВЗК, позволило в краткий срок диагностировать у 1 мальчика с БК с перианальным поражением и отсутствием других симптомов ПИД, моногенное ВЗК-подобное заболевание – XLP2. Также у одного ребенка с очень ранним началом ЯК и глазно-кожным альбинизмом был диагностирован синдром Германского-Пудлака 1 типа (гетерозиготная делеция гена *HPS1* p.Q397Sfs*1), верифицированный с помощью функционального исследования – снижения количества плотных гранул тромбоцитов и их дегрануляции по данным проточной цитометрии. Дополнительно, по результатам панели «ПИД» у 15 детей с очень ранним началом ВЗК были выявлены гетерозиготные варианты гена *MEFV*, клиническое значение которых не установлено. Наличие полиморфизмов гена пирина у детей с ВЗК требует дальнейшего изучения, учитывая, что

мутантный ген *MEFV* может потенциально оказывать модифицирующий эффект на характер течения и возраст манифестации заболевания [39, 248]. В литературе также описаны случаи раннего начала ВЗК у детей с мутациями в гене *MEFV* [27, 247]. Наличие мутаций в гене *MEFV* у детей с ВЗК дает потенциальную возможность применять колхицин в терапии колита, а литературе описано успешное применение колхицина в терапии колита у детей с мутациями гена *MEFV* и отсутствием клиники семейной средиземноморской лихорадки [247]. Кроме этого, по результатам панели «ПВД» у 2 детей с БК был выявлен полиморфизм гена *NOD2* (R471C), для которого раньше не было описано ассоциации с БК. Для подтверждения ассоциации варианта R471C с БК требуются дальнейшие исследования, т.к. настоящее исследование включало небольшую выборку детей.

Диагностическая ценность панели таргетного секвенирования «ПВД» у детей с очень ранним началом ВЗК имела ограниченную диагностическую ценность – 1,7% - и не может быть рекомендована для рутинного использования в практике. Тем не менее, если принимать во внимание характеристики моногенных ВЗК-подобных заболеваний (Таблица 22) при отборе кандидатов для проведения исследования, диагностическая ценность панели значительно повышается (Рисунок 33).



Рисунок 33. Диагностическая ценность панели таргетного секвенирования «ПИД» у детей с очень ранним началом ВЗК

Таким образом, моногенные ВЗК-подобные заболевания являются достаточно редкими заболеваниями и рутинное применение панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» у детей с очень ранним началом ВЗК нецелесообразно. При подозрении на моногенное ВЗК-подобное заболевание следует отдавать предпочтение панели таргетного секвенирования «ПИД», т.к. данное исследование помогает сократить срок постановки диагноза ПИД, предотвратить развитие осложнений и избежать назначения потенциально неэффективной терапии, в том числе оперативного лечения.

Эффективным методом скрининга XLP2, является определение экспрессии белка XIAP Т-лимфоцитами и NK-клетками методом проточной цитометрии. Данный метод, в отличие от панели «Первичные иммунодефициты», имеет

невысокую стоимость и короткий срок исполнения. Учитывая относительно высокий процент встречаемости XLP2 среди детей с очень ранним началом ВЗК (2,2%) и неспецифичность клинической картины, с целью ранней диагностики XLP2 детям мужского пола с очень ранним началом ВЗК показано проведение данного исследования.

ГЛАВА 5. Алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом

Основываясь на полученных в исследовании результатах, был разработан алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом (Рисунок 34).

Детям с диагнозом ВЗК, подтверждённым по результатам илеоколоноскопии и гистологического исследования, с манифестацией заболевания до 6 лет при наличии в анамнезе тяжелых или рецидивирующих инфекций, лимфопролиферативного синдрома (лимфаденопатии, гепатоспленомегалии) или раннего появления перианального поражения показано проведение молекулярно-генетического исследования – панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты». При верификации диагноза ПИД ребенку показан перевод в иммунологический стационар для проведения специфической терапии. При отсутствии мутаций терапия проводится согласно клиническим рекомендациям по лечению ЯК и БК у детей.

Мальчикам с манифестацией ВЗК в возрасте до 6 лет целесообразно проводить исследование экспрессии белка XIAP Т- и NK-лимфоцитами методом проточной цитометрии с целью раннего выявления XLP2, т.к. ВЗК-подобное поражение ЖКТ может быть единственным проявлением данной формы ПИД. Сниженная экспрессия белка XIAP является показанием к проведению секвенирования гена XIAP с целью генетической верификации диагноза.

Девочкам с манифестацией ВЗК до 6 лет и мальчикам с нормальной экспрессией белка XIAP индукция ремиссии ВЗК проводится согласно существующим клиническим рекомендациям по лечению ЯК и БК у детей. При достижении клинической ремиссии, проводится поддерживающая терапия согласно клиническим рекомендациям. При сохранении клинической активности заболевания, гормонорезистентности и гормонозависимости показано назначение биологической терапии первой линии – ингибитора ФНО, независимо от возраста ребенка. При достижении ремиссии заболевания на фоне терапии ингибитором ФНО показано проведение поддерживающей терапии тем же препаратом. При потере ответа на терапию ингибитором ФНО рекомендована оптимизация

терапии – сокращение интервала введения и, при неэффективности, переход на другой ингибитор ФНО.

Детям с очень ранним началом ВЗК и неудовлетворительным ответом на стандартную терапию, включая ингибиторы ФНО, показано проведение молекулярно-генетического исследования - панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты».

Детям с очень ранним началом ВЗК, не отвечающим на стандартную терапию ВЗК, показано назначение иммуносупрессивной терапии 2 линии или биологической терапии 2 линии офф-лейбл.

При неэффективности консервативной терапии проводится хирургическое лечение.

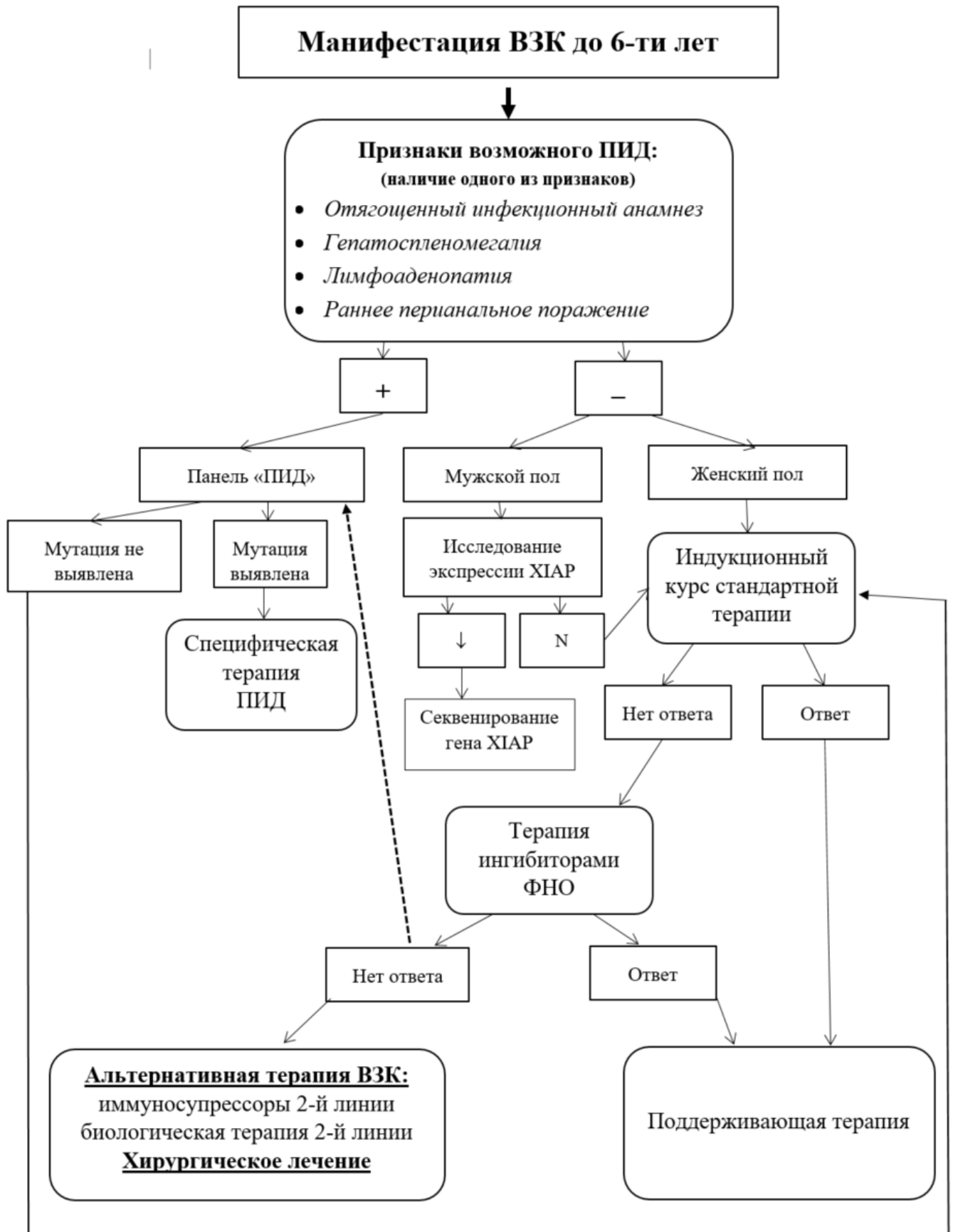


Рисунок 34. Алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом и моногенных ВЗК-подобных заболеваний

ВЫВОДЫ

1. В структуре воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом у исследуемой группе преобладает язвенный колит (71,1%), доля болезни Крона составляет 22,2%.
2. Моногенные ВЗК-подобные заболевания в исследуемой группе детей с воспалительными заболеваниями кишечника с очень ранним началом не превышают 6,7% и представлены первичными иммунодефицитами. Их специфическими клиническими особенностями являются инфантильная манифестация колита (88,8%), отягощенный инфекционный анамнез (55,5%), гепатоспленомегалия (55,5%). Исключение составляет Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа, который не имеет клинических особенностей.
3. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом характеризуются низкой клинической активностью, которая выявляется при язвенном колите в 71% случаев ($p=0,002$) и при болезни Крона в 57% случаев.
4. Для болезни Крона с очень ранним началом характерна изолированная толстокишечная локализация (53%, $p=0,037$) и нестенозирующее и непенетрирующее течение (60% случаев). Ведущими клиническими симптомами являются диарея (67%) и кровь в стуле (63%), в отличие от детей с началом болезни Крона после 6 лет ($p=0,04$).
5. Для язвенного колита с очень ранним началом характерно тотальное поражение толстой кишки (84%, $p=0,001$) и развитие анемии (48%, $p=0,01$).
6. У детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника часто отмечаются гормонорезистентность и гормонозависимость: при болезни Крона в 29% и 61% случаев, а при язвенном колите - в 6% и 60% случаев соответственно.
7. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α у детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника эффективно и безопасно, что позволяет их использовать у детей до 6 летнего возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая низкую частоту моногенных ВЗК-подобных заболеваний и высокую стоимость исследования, рутинное применение панели «Первичные иммунодефициты» у детей с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника нецелесообразно. Показанием для таргетного секвенирования у этой группы детей является отягощенный инфекционный анамнез, гепатоспленомегалия и резистентность к стандартной терапии.
2. Детям мужского пола с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника с целью ранней диагностики Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 2-го типа показано исследование экспрессии белка XIAP Т- и NK-лимфоцитами методом проточной цитометрии в качестве скрининга, в связи с относительно высокой частотой встречаемости и отсутствием специфических клинических проявлений в данной группе больных.
3. Исследование серологических маркеров, в частности антинейтрофильных антител (ANCA), у детей с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника не показано ввиду их низкой информативности.
4. Для диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом рекомендуется применение разработанного нами алгоритма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АСК – 5-аминосалицилаты

6-МП – 6-меркаптопурин

ANCA - антитела к цитоплазме нейтрофилов

CMV - цитомегаловирус

EBV – Эбштейн-Барр вирус

GALT – gut associated lymphoid tissue - Лимфоидная ткань, ассоциированная с ЖКТ

GWAS –genome-wide association studies - исследования по полногеномному поиску ассоциаций

NF-κB - нуклеарный фактор κB

XIAP - X-сцепленный ингибитор апоптоза

XLR2 - X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа

АК – аминокислота

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

МРТ – магнитно-резонансная энетрография

ММФ – микофенолат мофетил

ОРВИ – острое респираторное вирусное заболевание

ПИД- первичный иммунодефицит

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РРС – ректороманоскопия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭГДС –гастроэзофагодуоденоскопия

ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь

ЦМВ – цитомегаловирус

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ЯК – язвенный колит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, А.А. Клинические рекомендации: Язвенный колит у детей / А.А. Баранов, А.С. Потапов, Т.В. Габрузская, А.В. Горелов [и др.] // Союз Педиатров России. - 2016. – С. 1-17.
2. Иванов, Д.О. Синдромальная (фенотипическая) диарея — трихогепатоэнтерический синдром / Д.О. Иванов, В.П. Новикова, Ю.Е. Замятина // Медицина теория и практика. - 2019. – Т. 4, №1.- С. 95–100.
3. Князев, О.В. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, Н.А. Фадеева, И.Г. Бакулин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. – Т.139, №3. – С. 4–12.
4. Корниенко, Е.А. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей / Е.А. Корниенко, А.И. Хавкин, Э.Н. Федулова, Г.В. Волынец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. – №11. – С.100–34.
5. Крупина, А.Н. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / А.Н. Крупина, Е.А. Корниенко, А.Н. Калинина, Т.В. Габрузская // Альманах клинической медицины. - 2016. – Т. 44, №6. – С. 719–33.
6. Роппельт, А.А. Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 и 2-го типов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) / А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, Н.В. Мякова, Н.В. Смирнова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2016. – Т.15, №1. – С. 17–26.
7. Шумилов, П.В. Полиморфизм генов NOD2/CARD15, OSTN1 и OSTN2 у детей с болезнью Крона и язвенным колитом / П.В. Шумилов, О.Г. Зоненко, А.А. Касперович, А.В. Поляков [и др.] // Лечение и профилактика. - 2011. - №1. – С. 16–21.

8. Abraham, B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease / B. Abraham, S. Mehta, H. El-Serag // *J Clin Gastroenterol.* - 2012. – N 46 (7). - P. 581–589.
9. Abramson, O. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006 / O. Abramson, M. Durant, W. Mow, A. Finley [et al.] // *J Pediatr.* - 2010. – N 157 (2). – P. 233-239
10. Adler, J. Perianal Crohn disease in a large multicenter pediatric collaborative / J. Adler, S. Dong, S. Eder, K. Dombkowski // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2017. – N 64 (5). – P. 117–124.
11. Afzali, B. BACH2 immunodeficiency illustrates an association between super-enhancers and haploinsufficiency / B. Afzali, J. Grönholm, J. Vandrovcova, C. O'Brien [et al.] // *Nat Immunol.* - 2017. – N 18 (7). – P. 813–823.
12. Aggarwal, V. Role of capsule endoscopy and fecal biomarkers in small-bowel Crohn's disease to assess remission and predict relapse / V. Aggarwal, A. Day, S. Connor, S. Leach [et al.] // *Gastrointest Endosc.* - 2017. – N 86 (6). – P. 1070–1078.
13. Aghamohammadi, A. Clinical and laboratory findings in Hyper-IgM syndrome with novel CD40L and AICDA mutations / A. Aghamohammadi, N. Parvaneh, N. Rezaei, K. Moazzami [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2009. - N 29 (6). – P. 769–776.
14. Aguilar, C. X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein Deficiency: More than an X-linked Lymphoproliferative Syndrome / C. Aguilar, S. Latour // *J Clin Immunol.* - 2015. – N 35 (4). – P. 331–338.
15. Aguilar, C. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers / C. Aguilar, C. Lenoir, N. Lambert, B. Bègue [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* - 2014. – N 134 (5). – P. 1131–1141.
16. Ahmaida, A. Childhood inflammatory bowel disease in Libya: Epidemiological and clinical features / A. Ahmaida, S. Al-Shaikh // *Libyan J Med.* - 2009. – N 4 (2). – P. 70–74.
17. Al-Hussaini, A. Clinical Pattern of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia: A Multicenter National Study. / A. Al-Hussaini, M. El Mouzan, M.

- Hasosah, A. Al-Mehaidib [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2016. – N 22 (8). – P. 1961–1970.
18. Al-Qabandi, W. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait / W. Al-Qabandi, K. amadi, A. Al-Ruwayeh, E. Buhamrah [et al.] // *Saudi J Gastroenterol.* - 2011. – N 17 (5). – P. 323–327.
 19. Aloï, M. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease / M. Aloï, P. Lionetti, A. Barabino, G. Guariso, [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2014. – N 20 (4). – P. 597–605.
 20. Alroqi, F. DOCK8 deficiency presenting as an IPEX-like disorder / F. Alroqi, L. Charbonnier, S. Keles, F. Ghandour, [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2017. – N 37 (8). – P. 811–819.
 21. Altmann, T. DNA ligase IV syndrome; a review / T. Altmann, A. Gennery // *Orphanet J Rare Dis.* - 2016. – N 11 (1). – P.137.
 22. Amiot, A. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases / A. Amiot, L. Peyrin-Biroulet // *Therap Adv Gastroenterol.* - 2015. – N 8 (2). – P. 66–82.
 23. Ammann, S. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency / S. Ammann, R. Elling, M. Gyrd-Hansen, G. Dücker, [et al.] // *Clin Exp Immunol.* - 2014. – N 176 (3). – P. 394–400.
 24. Angelino, G. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience / G. Angelino, P. De Angelis, S. Faraci, F. Rea [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* - 2017. – N 28 (8). – P. 801–809.
 25. Arnold, D. A review of chronic granulomatous disease / D. Arnold, J. Heimall // *Adv Ther.* - 2017. – N 34 (12). – P. 2543–2557.
 26. Arrigo, S. Early onset IBD: Endoscopic features / S. Arrigo, S. Signa, A. Barabino // *Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* - 2018. - P. 31–37.
 27. Asakura, K. Familial mediterranean fever mimicking Crohn disease / K. Asakura, S. Yanai, S. Nakamura, K. Kawaski, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2018. – N 97 (1). – P. e9547.

28. Ashton, J. Identification of variants in genes associated with single-gene inflammatory bowel disease by whole-exome sequencing / J. Ashton, G. Andreoletti, T. Coelho, R. Haggarty [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2016. – N 22 (10). – P. 2317–2327.
29. Avitzur, Y. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease / Avitzur Y., Guo C., Mastropaolo L., Bahrami E. [et al.] // *Gastroenterology.* - 2014. – N 146 (4). – P. 1028–1039.
30. Bader-Meunier, B. Mevalonate kinase deficiency: A survey of 50 patients / B. Bader-Meunier, B. Florkin, J. Sibilia, C. Acquaviva [et al.] // *Pediatrics.* - 2011. – N 128 (1). – P. e152–159.
31. Bandsma, R. Loss of ADAM17 is associated with severe multiorgan dysfunction / R. Bandsma, H. Van Goor, M. Yourshaw, R. Horlings [et al.] // *Hum Pathol.* - 2015. – N 46 (6). – P. 923–928.
32. Barmettler, S. Gastrointestinal Manifestations in X-linked Agammaglobulinemia / S. Barmettler, I. Otani, J. Minhas, R. Abraham [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2017. – N 37 (3). – P. 287–294.
33. Barnes, E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in France: Implications for etiology, diagnosis, prognosis, and treatment / E. Barnes, M. Kappelman // *Am J Gastroenterol.* - 2018. – N 113 (2). – P. 273–275.
34. Bégin, P. Inflammatory bowel disease and T cell lymphopenia in G6PC3 deficiency / P. Bégin, N. Patey, P. Mueller, A. Rasquin [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2013. – N 33(3). – P. 520–525.
35. Benchimol, E. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases / E. Benchimol, C. Bernstein, A. Bitton, M. Carroll [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2017. – N 112 (7). – P. 1120–1134.
36. Benchimol, E. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends / E. Benchimol, K. Fortinsky, P. Gozdyra, M. Van den Heuvel [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2011. - N 17 (1). – P. 423–439.
37. Benchimol, E. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset

- inflammatory bowel disease / E. Benchimol, D. MacK, G. Nguyen, S. Snapper [et al.] // *Gastroenterology*. - 2014. – N 147 (4). – P. 803-813.
38. Bequet, E. Incidence and phenotype at diagnosis of very-early-onset compared with later-onset inflammatory bowel disease: A population-based study [1988–2011] / E. Bequet, H. Sarter, M. Fumery, F. Vasseur [et al.] // *J Crohn's Colitis*. - 2017. – N 11 (5). – P. 519–526.
39. Beşer Ö. Association of familial mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease / Ö. Beşer, F. Çokuğraş, T. Kutlu, E. Erginöz [et al.] // *Turk Pediatr Ars*. - 2014. - N 49 (3). – P. 198–202.
40. Bianco, A. Mevalonate kinase deficiency and IBD: shared genetic background / A. Bianco, M. Girardelli, D. Vozzi, S. Crovella [et al.] // *Gut*. - 2014. - N 63 (8). – P. 1367–1368.
41. Bianco A. Family history in early-onset inflammatory bowel disease / A. Bianco, V. Zanin, L. Monasta, S. Martelossi [et al.] // *J Gastroenterol*. - 2013. – N 48 (1). – P.144.
42. De Bie, C. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: Results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry / C. De Bie, S. Buderus, B. Sandhu, L. De Ridder [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2012- N 54 (3). – P. 374–380.
43. De Bie, C. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry / C. De Bie, A. Paerregaard, S. Kolacek, F. Ruemmele [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2013. – N 19 (2). – P. 378–385.
44. Biggs, C. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management / C. Biggs, S. Keles, T. Chatila // *Clin Immunol*. - 2017. – N 181. – P. 75–82.
45. Birimberg-Schwartz, L. pANCA and ASCA in children with IBD-unclassified, Crohn's colitis, and ulcerative colitis - a longitudinal report from the IBD Porto group of ESPGHAN / L. Birimberg-Schwartz, D. Wilson, K. Kolho, K. Karolewska-Bochenek [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2016. – N 22 (8). – P. 1908–1914.

46. Birimberg-Schwartz, L. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBD-unclassified in children: A multicentre study from the pediatric IBD Porto group of ESPGHAN / L. Birimberg-Schwartz, D. Zucker, A. Akriv, S. Cucchiara [et al.] // *J Crohn's Colitis*. - 2017. – N 11(9). – P. 1078–1084.
47. Bisgin, A. The utility of next-generation sequencing for primary immunodeficiency disorders: Experience from a clinical diagnostic laboratory / A. Bisgin, I. Boga, M. Yilmaz, G. Bingol [et al.] // *Biomed Res Int*. - 2018. – P. 1–5.
48. Boal Carvalho, P. Mucosal healing in ulcerative colitis: A comprehensive review / P. Boal Carvalho, J. Cotter // *Drugs*. - 2017. – N 77 (2). – P. 159–173.
49. Boland, B. Immunodeficiency and autoimmune enterocolopathy linked to NFAT5 haploinsufficiency / B. Boland, C. Widjaja, A. Banno, B. Zhang [et al.] // *J Immunol*. - 2015. - N 194 (6). – P. 2551–2560.
50. Bolia R. Impact of changing treatment strategies on outcomes in pediatric ulcerative colitis / R. Bolia, J. Rajanayagam, W. Hardikar, G. Alex // *Inflamm Bowel Dis*. - 2019. – N 25 (11). – P.1838–1844.
51. Van den Boogaard, M. Expanding the mutation spectrum in ICF syndrome: Evidence for a gender bias in ICF2 / M. Van den Boogaard, P. Thijssen, C. Aytakin, F. Licciardi [et al.] // *Clin Genet*. - 2017. - N 92 (4). – P. 380–387.
52. Booth C. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: A multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease / C. Booth, K. Gilmour, P. Veys, A. Gennery [et al.] // *Blood*. - 2011. – N 117(1). – P 53–62.
53. Borggraefe, I. Severe variant of X-linked dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy / I. Borggraefe, S. Koletzko, T. Arenz, M. Fuehrer [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2009. – N 49(3). – P. 359–363.
54. Boyce, J. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel / J. Boyce, A. Assa'ad, A. Burks, S. Jones [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. - 2010. - N 126 (suppl. 6.). – P. S1.

- 55.Boyle, B. Histologic correlates of clinical and endoscopic severity in children newly diagnosed with ulcerative colitis / B. Boyle, M. Collins, Z. Wang, D. MacK [et al.] // *Am J Surg Pathol.* - 2017. – N 41 (11). – P. 1491–1498.
- 56.Bramuzzo, M. Efficacy and safety of infliximab in very early onset inflammatory bowel disease: a national comparative retrospective study / M. Bramuzzo, S. Arrigo, C. Romano, M. Filardi [et al.] // *United Eur Gastroenterol J.* - 2019. – N 7 (6). – P. 759–766.
- 57.Canani, R. Congenital diarrheal disorders: Improved understanding of gene defects is leading to advances in intestinal physiology and clinical management / R. Canani, G. Terrin, G. Cardillo, R. Tomauiuolo [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2010. – N 50 (4). – P. 360–366.
- 58.Cannioto, Z. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age / Z. Cannioto, I. Berti, S. Martelossi, I. Bruno [et al.] // *Eur J Pediatr.* - 2009. – N 168 (2). – P.149–155.
- 59.Cantoro, L. The time course of diagnostic delay in inflammatory bowel disease over the last sixty years: An Italian multicentre study / L. Cantoro, A. Di Sabatino, C. Papi, G. Margagnoni, [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2017. – N 11(8). – P. 975–980.
- 60.Capriati, T. Pediatric inflammatory bowel disease: specificity of very early onset / T. Capriati, S. Cardile, B. Papadatou, C. Romano [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol.* - 2016. – N 12 (9). – P.963–972.
- 61.Castro, M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: Data from the pediatric national IBD register (1996–2003) / M. Castro, B. Papadatou, M. Baldassare, F. Balli [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2008. – N 14 (9). – P. 1246–1252.
- 62.Chan, A. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70 / A. Chan, D. Punwani, T. Kadlecsek, M. Cowan [et al.] // *J Exp Med.* - 2016. –N 213 (2). – P. 155–165.
- 63.Charbit-Henrion, F. Diagnostic yield of next-generation sequencing in very early-onset inflammatory bowel diseases: A multicentre study / F. Charbit-Henrion, M.

- Parlato, S. Hanein, R. Duclaux-Loras [et al.] // J Crohn's Colitis. - 2018. – N 12. – P. 1104–1112.
64. Chellapandian, D. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in XIAP deficiency using reduced-intensity conditioning / D. Chellapandian, J. Krueger, T. Schechter, A. Gassas [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. - 2016. – N 63 (2). – P. 355–357.
65. Chen, X. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: Report from Shanghai, China (2000-2015) / X. Chen, W. Wang, Y. Zhang, W. Zhao [et al.] // *Med (United States)*. - 2016. – N 95 (32). – P. e4544.
66. Cheng, L. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome / L. Cheng, B. Kanwar, H. Tcheurekdjian, J. Grenert [et al.] // *Clin Immunol*. - 2009. – N 132 (1). – P. 124–131.
67. Cho, J. Linkage and linkage disequilibrium in chromosome band 1p36 in American Chaldeans with inflammatory bowel disease / J. Cho // *Hum Mol Genet*. - 2002. – N 9 (9). – P. 1425–1432.
68. Colman R. Methotrexate for the treatment of pediatric Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis / R. Colman, R. Lawton, M. Dubinsky, D. Rubin // *Inflamm Bowel Dis*. - 2018. – N 24 (10). – P. 2135 – 2141.
69. Conley, M. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K / M. Conley, A. Dobbs, A. Quintana, A. Bosompem [et al.] // *J Exp Med*. - 2012. – N 209 (3). – P. 463–470.
70. Connelly, T. Genetic determinants associated with early age of diagnosis of IBD / T. Connelly, Berg A., L. Harris, D. Brinton [et al.] // *Dis Colon Rectum*. - 2015. – N 58 (3). – P. 321–327.
71. Conrad, M. Novel ZBTB24 mutation associated with immunodeficiency, centromere instability, and facial anomalies type-2 syndrome identified in a patient with very early onset inflammatory bowel disease / M. Conrad, N. Dawany, K. Sullivan, M. Devoto [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2017. – N 23 (12). – P. 2252–2255.

72. Conrad, M. Genomic and immunologic drivers of very early-onset inflammatory bowel disease / M. Conrad, J. Kelsen // *Pediatr Dev Pathol.* - 2019. – N 22 (3). – P. 183–193.
73. Conrad, M. Distinct histopathological features at diagnosis of very early onset inflammatory bowel disease / M. Conrad, C. Carreon, N. Dawany, P. Russo [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2019. – N 13 (5). – P. 615–625.
74. Corica, D. Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease / D. Corica, C. Romano // *J Clin Gastroenterol.* - 2017. – N 51 (2). – P. 100–110.
75. Crowley E. Prevalence and clinical features of inflammatory bowel diseases associated with monogenic variants, identified by whole-exome sequencing in 1000 children at a single center / E. Crowley, N. Warner, J. Pan, S. Khalouei [et al.] // *Gastroenterology.* - 2020. – N 158 (8). – P. 2208–2220.
76. Cuchet-Lourenço, D. Biallelic RIPK1 mutations in humans cause severe immunodeficiency, arthritis, and intestinal inflammation / D. Cuchet-Lourenço, D. Eletto, C. Wu, V. Plagnol [et al.] // *Science.* - 2018. – N 361 (6404). – P. 810–813.
77. Cuffari C. Mercaptopurine Therapy / C. Cuffari // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* - 2017. – P. 375–381.
78. Cutler, D. Dissecting allele architecture of early onset IBD using high-density genotyping / D. Cutler, M. Zwick, D. Okou, S. Prahalad, T. Walters, S. Guthery [et al.] // *PLoS One.* - 2015. – N 10 (6). – P. 1–12.
79. D'Agata, I. Leucocyte adhesion deficiency presenting as a chronic ileocolitis / I. D'Agata, K. Paradis, Z. Chad, Y. Bonny [et al.] // *Gut.* - 1996. – N 39 (4). – P. 605–608.
80. Das, J. Leukocyte adhesion defect: Where do we stand circa 2019? / J. Das, A. Sharma, A. Jindal, V. Aggarwal [et al.] // *Genes Dis.* - 2020. – N 7 (1). – P. 107–114.
81. Day, A. The role of combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease: a clinical report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / A. Day, A. Gulati, N. Patel, B.

- Boyle [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2018. – N 66 (2). – P. 361–368.
- 82.Day, A. Crohn's and colitis in children and adolescents / A. Day, O. Ledder, S. Leach, D. Lemberg // World J Gastroenterol. - 2012. – N 18 (41). – P. 5862–5869.
- 83.Deau, M. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene / M. Deau, L. Heurtier, P. Frange, F. Suarez [et al.] // J Clin Invest. - 2014. – N 124 (9). – P. 3923–3928.
- 84.DeBruyn, J. Long-term outcomes of infliximab use for pediatric Crohn disease: a Canadian multicenter clinical practice experience / J. DeBruyn, K. Jacobson, W. El-Matary, M. Carroll [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2018. – N 66 (2). – P. 268–273.
- 85.DeFilippis, E. Health care maintenance for the pediatric patient with inflammatory bowel disease / E. DeFilippis, R. Sockolow, E. Barfield // Pediatrics. - 2016. – N 138 (3). – P. e20151971–e20151971.
- 86.Degraeuwe, P. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease / P. Degraeuwe, M. Beld, M. Ashorn, R. Canani [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2015. – N 60 (3). – P. 339–346.
- 87.Dhillon, S. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease / S. Dhillon, R. Fattouh, A. Elkadri, W. Xu [et al.] // Gastroenterology. - 2014. – N 147 (3). – P. 680-689.
- 88.Dore, M. Pitfalls in diagnosis of early-onset inflammatory bowel disease / M. Dore, P. Triana Junco, A. Sánchez Galán, G. Prieto [et al.] // Eur J Pediatr Surg. - 2018. – N 28 (01). – P. 39–43.
- 89.Dotson J. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity / J. Dotson, J. Hyams, J. Markowitz, N. LeLeiko [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2010. - N 51 (2). – P. 140–145.
- 90.Driessen, G. Increased PI3K/Akt activity and deregulated humoral immune response in human PTEN deficiency / G. Driessen, H. IJspeert, M. Wentink, H.

- Yntema [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2016. - N 138 (6). – P. 1744-1747.e5.
91. Dupuis-Girod, S. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients / S. Dupuis-Girod, J. Medioni, E. Haddad, P. Quartier [et al.] // Pediatrics. - 2003. – N 111 (5). – P. e622–627.
 92. Duricova, D. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update on the population-based literature / D. Duricova, J. Burisch, T. Jess, C. Gower-Rousseau [et al.] // J Crohn's Colitis. - 2014. – N 8 (11). – P. 1351–1361.
 93. Duricova, D. Extra-intestinal Manifestations at diagnosis in paediatric- and elderly-onset ulcerative colitis are associated with a more severe disease outcome: a population-based study / D. Duricova, A. Leroyer, G. Savoye, H. Sarter [et al.] // J Crohn's Colitis. - 2017. – N 11 (11). – P. 1326–1334.
 94. Dziechciarz, P. Efficacy and safety of adalimumab for paediatric crohn's disease: a systematic review. / P. Dziechciarz, A. Horvath, J. Kierkuś // J Crohns Colitis. - 2016. – N 10 (10). – P. 1237–1244.
 95. Egritas, O. Infantile colitis as a novel presentation of familial mediterranean fever responding to colchicine therapy / O. Egritas, B. Dalgic // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2011. - N 53 (1). – P. 102–105.
 96. Elgizouli, M. Activating PI3K δ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency / M. Elgizouli, D. Lowe, C. Speckmann, D. Schubert [et al.] // Clin Exp Immunol. - 2016. - N 183 (2). – P. 221–229.
 97. Emmendörffer, A. A fast and easy method to determine the production of reactive oxygen intermediates by human and murine phagocytes using dihydrorhodamine 123 / A. Emmendörffer, M. Hecht, M. Lohmann-Matthes, J. Roesler // J Immunol Methods. - 1990. – N 131 (2). – P. :269–275.
 98. Engelhardt, K. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation / K. Engelhardt, N. Shah, I. aizura-Yeop, D. Kocacik [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2013. – N 131 (3). – P. 825–830.

99. Ensari, A. Newcomers in paediatric GI pathology: childhood enteropathies including very early onset monogenic IBD / A. Ensari, J. Kelsen, P. Russo // *Virchows Arch.* - 2017. – N 472 (1). – P. 1–13.
100. Essers, J. Established genetic risk factors do not distinguish early and later onset Crohn's disease. / J. Essers, J. Lee, S. Kugathasan, C. Stevens [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. -N 15 (10). –P. 1508–1514.
101. Fabre, A. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome / A. Fabre, B. Charroux, C. Martinez-Vinson, B. Roquelaure [et al.] // *Am J Hum Genet.* - 2012. – N 90 (4). – P. 689–692.
102. Fang, Y. Phenotypic and genotypic characterization of inflammatory bowel disease in children under six years of age in China. / Y. Fang, Y. Luo, J. Yu, J. Lou [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2018. - N 24 (9). – P. 1035–1045.
103. Farachi S. DOP010 Activating PIK3CD mutations cause severe intestinal lymphonodular hyperplasia and an IBD-like phenotype / S. Farachi, L. Werner, L. Konnikova, F. Rea [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2018. – N 12(supp. 1). – P. 36–37.
104. Faubion, W. Long-term efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease / W. Faubion, M. Dubinsky, F. Ruemmele, J. Escher [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2017. - N 23 (3). – P. 453–460.
105. Felgentreff, K. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency / K. Felgentreff, R. Perez-Becker, C. Speckmann, K. Schwarz, [et al.] // *Clin Immunol.* - 2011. - N 141 (1). –P. 73–82.
106. Freire, P. NOD2 gene mutations in ulcerative colitis: useless or misunderstood? / P. Freire, R. Cardoso, P. Figueiredo, M. Donato [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* - 2014. – N 29 (6). – P. 653–661.
107. Fuentes, D. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease / D. Fuentes, F. Torrente, S. Keady, K. Thirrupathy [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2003. – N 17 (7). – P. 913–921.
108. Fumery, M. Systematic review with meta-analysis: recurrence of Crohn's disease after total colectomy with permanent ileostomy / M. Fumery, P. Dulai, P.

- Meirick, A. Farrell [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. - 2017. – N 45 (3). – P. 381–390.
109. Glasser, C. Phenotypic heterogeneity of neutropenia and gastrointestinal illness associated with G6PC3 founder mutation / C. Glasser, J. Picoraro, P. Jain, S. Kinberg [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. - 2016. – N 38 (7). – P. 243–247.
 110. Glocker, E. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor / E. Glocker, D. Kotlarz, K. Boztug, E. Gertz [et al.] // N Engl J Med. - 2009. – N 361 (21). – P. 2033–2045.
 111. Glocker, E. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections / E. Glocker, A. Hennigs, M. Nabavi, A. Schäffer [et al.] // N Engl J Med. - 2009. – N 361 (18). – P. 1727–1735.
 112. Gómez-García, M. Thiopurines related malignancies in inflammatory bowel disease: Local experience in Granada, Spain / M. Gómez-García, M. Cabello-Tapia, A. Sánchez-Capilla, J. DeTeresa-Galván [et al.] // World J Gastroenterol. - 2013. – N 19 (30). – P. 4877–4886.
 113. Goudy, K. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity / K. Goudy, D. Aydin, F. Barzaghi, E. Gambineri [et al.] // Clin Immunol. - 2013. – N 146 (3). – P. 248–261.
 114. Goyal, A. The History and Physical Exam / A. Goyal // Pediatric Inflammatory Bowel Disease. - 2017. – P. 195–198.
 115. De Greef, E. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium / E. De Greef, J. Mahachie, I. Hoffman, F. Smets [et al.] // J Crohn's Colitis. - 2013. – N 7 (11). – P. e588-598
 116. Greuter, T. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation and anti-TNF treatment / T. Greuter, F. Bertoldo, R. Rechner, A. Straumann [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2017. – N 65 (2). – P. 200–206.
 117. Griffiths, A. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood / A. Griffiths // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2004. – N 18 (3). – P. 509–523.
 118. Grossman, A. Increased dosing requirements for 6-mercaptopurine and

- azathioprine in inflammatory bowel disease patients six years and younger / A. Grossman, A. Noble, P. Mamula, R. Baldassano / *Inflamm Bowel Dis.* - 2008. – N 14 (6). – P. 750–755.
119. Guariso, G. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. / G. Guariso, M. Gasparetto // *World J Gastroenterol.* - 2017. – N 23 (30). – P. 5469–5485.
 120. Gupta, N. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. / N. Gupta, A. Bostrom, B. Kirschner, S. Cohen [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2008. – N 103 (8). – P. 2092–2098.
 121. Van Haaften-Visser, D. Ankyrin repeat and zinc-finger domain-containing 1 mutations are associated with infantile-onset inflammatory bowel disease / D. Van Haaften-Visser, M. Harakalova, E. Mocholi, J. Van Montfrans [et al.] // *J Biol Chem.* - 2017. – N 292 (19). –P. 7904–7920.
 122. Harries, A. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea / A. Harries, N. Beeching, S. Rogerson, F. Nye // *J Infect.* - 1991. – N 22 (3). – P. 247–250.
 123. Harris R. Using a steroid-sparing tool in paediatric inflammatory bowel disease to evaluate steroid use and dependency / R. Harris, W. Sim, H. Sutton, V. Garrick [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2019. – N 69 (5). – P. 557–563.
 124. Henderson, P. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / P. Henderson, N. Anderson, D. Wilson // *Am J Gastroenterol.* - 2014. – N 109 (5). – P. 637–645.
 125. Heyman, M. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry / M. Heyman, B. Kirschner, B. Gold, G. Ferry [et al.] // *J Pediatr.* - 2005. – N 146 (1). – P. 35–40.
 126. Holtman, G. Noninvasive tests for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. / G. Holtman, Y. Lisman-van Leeuwen, J. Reitsma, M. Berger // *Pediatrics.* - 2016. – N 137 (1). – P. e20152126.
 127. Hong, S. Characteristics and incidence trends for pediatric inflammatory bowel

- disease in Daegu-Kyungpook province in Korea: A multi-center study / S. Hong, S. Cho, B. Choe, H. Jang [et al.] // J Korean Med Sci. - 2018. – N 33 (18) - P. e132.
128. Hsieh, W. IL-6 receptor blockade corrects defects of XIAP-deficient regulatory T cells / W. Hsieh, T. Hsu, Y. Chang, M. Lai // Nat Commun. - 2018. – N 9 (1). – P. 463.
 129. Hsieh, W. Inability to resolve specific infection generates innate immunodeficiency syndrome in Xiap^{-/-} mice / W. Hsieh, Y. Chuang, I. Chiang, S. Hsu [et al.] // Blood. - 2014. – N 124 (18). – P. 2847–2857.
 130. Huang Z., Peng K., Li X., Zhao R., [et al.] Mutations in interleukin-10 receptor and clinical phenotypes in patients with very early onset inflammatory bowel disease : a Chinese VEO-IBD collaboration group survey // Inflamm Bowel Dis. – 2017. – 23(4):578-590.
 131. Hugot, J. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease / J. Hugot, M. Chamaillard, H. Zouali, S. Lesage [et al.] // Nature. - 2001. – N 411 (6837). – P. 599–603.
 132. Hummel, T. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD / T. Hummel, F. Ten Kate, J. Reitsma, M. Benninga, [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2012. – N 54 (6). – P. 753–757.
 133. Hussain, N. Intestinal disease in Hermansky-Pudlak syndrome: Occurrence of colitis and relation to genotype / N. Hussain, M. Quezado, M. Huizing, D. Geho [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2006. – N 4 (1). – P. 73–80.
 134. Hwang, S. Influence of age at diagnosis on the clinical characteristics of Crohn's disease in Korea: Results from the CONNECT study / S. Hwang, J. Kim, J. Im, B. Ye [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. - 2017. – N 32 (10). – P. 1716–1722.
 135. Hyams, J. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children / J. Hyams, W. Crandall, S. Kugathasan, A. Griffiths [et al.] // Gastroenterology. - 2007. – N 132 (3). – P. 863–873.
 136. Hyams, J. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: A prospective

- multicenter experience / J. Hyams, J. Markowitz, A. Otley, J. Rosh [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2005. – N 41 (4). – P. 416–421.
137. Hyams, J. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease / J. Hyams, M. Dubinsky, R. Baldassano, R. Colletti [et al.] // *Gastroenterology.* - 2017. – N 152 (8). – P. 1901-1914.
 138. Ishihara, J. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome: A case report / J., Ishihara, T. Mizuochi, T. Uchida, Y. Takaki [et al.] // *BMC Gastroenterol.* - 2019. – N 19 (1). – P. 1–4.
 139. Jaeckle Santos, L. Refined mapping of X-linked reticulate pigmentary disorder and sequencing of candidate genes / L. Jaeckle Santos, C. Xing, R. Barnes, L. Ades [et al.] // *Hum Genet.* - 2008. – N 123 (5). – P. 469–476.
 140. Jakobsen, C. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators - A population-based study / C. Jakobsen, P. Munkholm, A. Paerregaard, V. Wewer // *Inflamm Bowel Dis.* - 2011. - N 17 (8). – P. 1731–1740.
 141. Joosse, M. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN / M. Joosse, M. Aardoom, P. Kemos, D. Turner [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2018. – N 48 (5). – P. 523–537.
 142. Jose, F. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease / F. Jose, E. Garnett, E. Vittinghoff, G. Ferry [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. – N 15(1). – P. 63–68.
 143. Jostins, L. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins, S. Ripke, R. Weersma, R. Duerr [et al.] // *Nature.* - 2012. – N 491 (7422). – P. 119–124.
 144. Kahr, W. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease / W. Kahr, F. Pluthero, A. Elkadri, N. Warner [et al.] // *Nat Commun.* - 2017. – N 8. – P. 1–14.
 145. Kammermeier, J. Targeted gene panel sequencing in children with very early onset

- inflammatory bowel disease—evaluation and prospective analysis / J. Kammermeier, S. Drury, C. James, R. Dziubak [et al.] // *J Med Genet.* - 2014. – N 51 (11). – P. 748–755.
146. Kammermeier, J. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years / J. Kammermeier, R. Dziubak, M. Pescarin, S. Drury [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2017. – N 11 (1). – P. 60–69.
 147. Kanegane, H. Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases / H. Kanegane // *Immunol Med.* - 2018. – N 41 (4). – P. 154–161.
 148. Kaplan, G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 / G. Kaplan // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2015. – N 12 (12). – P. 720–727.
 149. Kaplan, G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease / G. Kaplan, S. Ng // *Gastroenterology.* - 2017. – N 152 (2). – P. 313–321.
 150. Kelsen, J. The role of monogenic disease in children with very early onset inflammatory bowel disease / J. Kelsen, R. Baldassano // *Current Opinion in Pediatrics.* - 2017. – N 28. - P. 566–71.
 151. Kelsen, J. Maintaining intestinal health: The genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease / J. Kelsen, R. Baldassano, D. Artis, G. Sonnenberg // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* - 2015. – N 1 (5). – P. 462–476.
 152. Kelsen, J. The unique disease course of children with very early onset-inflammatory bowel disease / J. Kelsen, M. Conrad, N. Dawany, T. Patel [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2019. - N 26 (6). – P. 909–918.
 153. Kelsen, J. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease / J. Kelsen, N. Dawany, C. Moran, B. Petersen [et al.] // *Gastroenterology.* - 2015- N 149 (6). – P. 1415–1424.
 154. Kelsen, J. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger / J. Kelsen, A. Grossman, H. Pauly-Hubbard, K. Gupta [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2014. – N 59 (6). – P. 758–762.
 155. Kelsen, J. Early-onset inflammatory bowel disease / J. Kelsen, P. Russo, K.

- Sullivan // Immunol Allergy Clin North Am. - 2019. – N 39 (1). – P. 63–79.
156. Kelsen, J. NASPGHAN position paper on the evaluation and management for patients with very early-onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD) / J. Kelsen, K. Sullivan, S. Rabizadeh, N. Singh [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2020. – N 70 (3) – P. 389-403.
 157. Kim, K. Higher morbidity of monogenic inflammatory bowel disease compared to the adolescent onset inflammatory bowel Disease. / K. Kim, E. Lee, J. Kim, J. Moon [et al.] // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. - 2018. – N 21 (1). – P. 34–42.
 158. Kiykim, A. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency / A. Kiykim, I. Ogulur, E. Dursun, L. Charbonnier [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. - 2019. – N 7 (8). – P.2790-2800.
 159. Kotlarz, D. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: Implications for diagnosis and therapy / D. Kotlarz, R. Beier, D. Murugan, J. Diestelhorst [et al.] // Gastroenterology. - 2012. – N 143 (2). – P. 347–355.
 160. Kotlarz, D. Human TGF- β 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy / D. Kotlarz, B. Marquardt, T. Barøy, W. Lee [et al.] // Nat Genet. - 2018. – N 50 (3). – P. 344–348.
 161. Kotlarz, D. Human IL-21 and IL-21R deficiencies: two novel entities of primary immunodeficiency / D. Kotlarz, N. Ziętara, J. Milner, C. Klein // Curr Opin Pediatr. - 2014. – N 26 (6). – P. 704–712.
 162. Kovacs, M. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry / M. Kovacs, K. Muller, A. Arato, P. Lakatos [et al.] // J Crohn's Colitis. - 2012. – N 6 (1). – P. 86–94.
 163. Kugathasan, S. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease / S. Kugathasan, R. Baldassano, J. Bradfield, P. Sleiman [et al.] // Nat Genet. - 2008. –N 40 (10). – P. 1211–1215.
 164. Kugathasan, S. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study / S. Kugathasan, R. Judd, R. Hoffmann, J. Heikenen [et al.] // J Pediatr. -

2003. - N 143 (4). – P. 525–531.
165. Laharie, D. Mucosal healing with methotrexate in Crohns disease: A prospective comparative study with azathioprine and infliximab / D. Laharie, A. Reffet, G. Belleannée, E. Chabrun [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2011. – N 33 (6). – P. 714–721.
 166. Lamireau, T. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease / T. Lamireau, R. Enaud // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* - 2017. – P. 199–209.
 167. de Lange, K. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. / K. de Lange, L. Moutsianas, J. Lee, C. Lamb [et al.] // *Nat Genet.* - 2017. – N 49 (2). – P. 256–261.
 168. Latour, S. XIAP deficiency syndrome in humans / S. Latour, C. Aguilar // *Semin Cell Dev Biol.* - 2015. – N 39. – P. 115–123.
 169. Lebenthal E. Early-onset inflammatory bowel disease : Infant , toddler , and pre-school / E. Lebenthal, D. Branski, J. Walker-Smith // *Pediatr Adolesc Med.* - 2009. – N 14. – P. 67–75.
 170. Ledder, O. Clinical patterns and outcome of early-onset inflammatory bowel disease / O. Ledder, A. Catto-Smith, M. Oliver, G. Alex [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2014. – N 59 (5). – P. 562–4.
 171. Lee, P. The many faces of Artemis-deficient combined immunodeficiency - Two patients with DCLRE1C mutations and a systematic literature review of genotype-phenotype correlation / P. Lee, L. Woodbine, K. Gilmour, S. Bibi [et al.] // *Clin Immunol.* - 2013. – N 149 (3). – P. 464–74.
 172. Lee, W. A Nationwide study of severe and protracted diarrhoea in patients with primary immunodeficiency diseases / W. Lee, C. Chen, T. Jaing, L. Ou [et al.] // *Sci Rep.* - 2017. - N 7 (1). – P. 1–11.
 173. Lega, S. Diagnostic approach to monogenic inflammatory bowel disease in clinical practice: A ten-year multicentric experience / S. Lega, A. Pin, S. Arrigo, C. Cifaldi [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2020. – N 26 (5). – P. 720–727.
 174. Lekbua, A. Risk-factors associated with poor outcomes in VEO-IBD secondary to XIAP deficiency / A. Lekbua, J. Ouahed, A. O’Connell, S. Kahn S [et al.] // *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2019. – N 69 (1). – P. 13–18.
175. Lemoine, R. Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-alopecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency / R. Lemoine, J. Pachlopnik-Schmid, A. Farin, A. Bigorgne [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2014. – N 134 (6). – P. 1354-1364.
 176. Leung, G. Monogenic intestinal epithelium defects and the development of inflammatory bowel disease / G. Leung, A. Muise // Physiology. - 2018. – N 33 (5). - P. 360–369.
 177. Levine, A. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS registry / A. Levine, C. De Bie, D. Turner, S. Cucchiara [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2013. – N 19 (2). – P. 370–377.
 178. Levine, A. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification / A. Levine A. Griffiths, J. Markowitz , D. Wilson [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2011. – N 17 (6). – P. 1314–1321.
 179. Levine, A. The ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine, S. Koletzko, D. Turner, J. Escher J [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2014. – N 58 (6). – P. 795–806.
 180. Levine, J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. / J. Levine, R. Burakoff // Gastroenterol Hepatol (N Y). - 2011. – N 7 (4). – P. 235–241.
 181. Levy, M. Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency / M. Levy, A. Arion, D. Berrebi, L. Cuisset [et al.] // Pediatrics. - 2013. – N 132 (3). – P. 779–783.
 182. Li, F. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months / F. Li, J. Ma, S. Geng, J. Wang [et al.] // PLoS One. - 2015. – N 10 (3). – P. e0119574.
 183. Li, Q. Variants in TRIM22 that affect NOD2 signaling are associated with very-early-onset inflammatory bowel disease / Q. Li, C. Lee, L. Peters, L. Mastropaolo [et al.] // Gastroenterology. - 2016. – N 150 (5). – P. 1196–1207.
 184. Li, Y. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases / Y. Li, M. Führer, E. Bahrami, P. Socha [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2019. – N 116 (3). - P. 970–975.

185. Lien, R. Novel mutations of the tetratricopeptide repeat domain 7A gene and phenotype/genotype comparison / R. Lien, Y. Lin, M. Lai, H. Weng [et al.] // *Front Immunol.* - 2017. – N 8. – P. 1066.
186. Lim, W. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease / W. Lim, Y. Wang, J. Macdonald, S. Hanauer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – N 7 (7). – P. CD008870.
187. Van Limbergen, J. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease / J. Van Limbergen, R. Russell, H. Drummond, M. Aldhous [et al.] // *Gastroenterology.* - 2008. – N 135 (4). – P. 1114–1122.
188. Lovasz, B. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011 / B. Lovasz, L. Lakatos, A. Horvath, T. Pandur [et al.] // *Dig Liver Dis.* - 2014. – N 46 (5). – P. 405–411.
189. Luo, Y. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7 / Y. Luo, K. De Lange, L. Jostins, L. Moutsianas [et al.] // *Nat Genet.* - 2017. – N 49 (2). – P. 186–192.
190. Maaser, C. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications / C. Maaser, A. Sturm, S. Vavricka, T. Kucharzik [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2019. – N 13 (2). – P. 144–164.
191. Mack, D. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease / D. Mack, C. Langton, J. Markowitz, N. Leleiko [et al.] // *Pediatrics.* - 2007. – N 119 (6). – P. 1113–1119.
192. Magro, F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen, A. Ensari [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2013. – N 7 (10). – P. 827–851.
193. Maisawa, S. Characteristics of inflammatory bowel disease with an onset before eight years of age: A multicenter epidemiological survey in Japan / S. Maisawa, M. Sasaki, S. Ida, K. Uchida [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2013. – N 28 (3). – P. 499–504.
194. Mamula, P. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence:

- Special considerations / P. Mamula, J. Markowitz, R. Baldassano // *Gastroenterol Clin North Am.* - 2003. – N 32 (3). – P. 967–995.
195. Mamula, P. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger / P. Mamula, G. Telega, J. Markowitz, K. Brown [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2002. – N 97 (8). – P. 2005–2010.
 196. Mao, H. Exome sequencing identifies novel compound heterozygous mutations of IL-10 receptor 1 in neonatal-onset Crohn's disease / H. Mao, W. Yang, P. Lee, M. Ho [et al.] // *Genes Immun.* - 2012. – N 13 (5). – P. 437–442.
 197. Markowitz, J. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with crohn's disease / J. Markowitz, J. Hyams, D. Mack, N. LeLeiko [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2006. – N 4 (9). – P. 1124–1129.
 198. Markowitz, J. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: A possible clue to etiology? / J. Markowitz, S. Kugathasan, M. Dubinsky, L. Mei [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. – N 15 (5). – P. 714–719.
 199. Marks, D. Defective acute inflammation in Crohn's disease: A clinical investigation / D. Marks, M. Harbord, R. MacAllister, F. Rahman [et al.] // *Lancet.* - 2006. – N 367 (9511). – P. 668–678.
 200. Marsh, R. Chronic granulomatous disease-associated IBD resolves and does not adversely impact survival following allogeneic HCT / R. Marsh, J. Leiding, B. Logan, L. Griffith [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2019. – N 39 (7). – P. 653–667.
 201. Martín-de-Carpi, J. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996–2009) / J. Martín-de-Carpi, A. Rodríguez, E. Ramos, S. Jiménez [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2013. – N 19 (1). – P. 73–80.
 202. De Matos, V. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease / V. De Matos, P. Russo, A. Cohen, P. Mamula [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2008. – N 46 (4). – P. 392–398.
 203. Meeths, M. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2 / M. Meeth, M. Entesarian, W. Al-Herz, S. Chiang [et al.] // *Blood.* - 2010. – N 116 (15). - P. 2635–

- 2643.
204. Minar, P. Infliximab therapy for pediatric crohn disease and ulcerative colitis / P. Minar, D. Dykes, A. Arce-Clachar, S. Saeed // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. - 2017. - P. 389–400.
 205. Mirkov, M. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2 / M. Mirkov, B. Verstockt, I. Cleynen // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. - 2017. – N 2 (3). – P. 224–234.
 206. Molodecky, N. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on systematic review / N. Molodecky, I. Soon, D. Rabi, W. Ghali [et al.] // *Gastroenterology*. - 2012. – N 142 (1). – P. 46-54.
 207. El Mouzan, M. Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia / M. El Mouzan, O. Saadah, K. Al-Saleem, M. Al Edreesi [et al.] *Inflamm Bowel Dis*. - 2014. – N 20 (6). – P. 1085-1090.
 208. Muise, A. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEOIBD) // *Textbook of Autoinflammation*. - 2019.- P. 383–404.
 209. Muise, A. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: Identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2 / A. Muise, W. Xu, C. Guo, T. Walters [et al.] // *Gut*. - 2012. – N 61 (7). – P. 1028–1035.
 210. Müller, K. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease / K. Müller, P. Lakatos, A. Arató, J. Kovács [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2013. – N 57 (5). – P. 576–582.
 211. Al Nabhani, Z. Nod2: The intestinal gate keeper / Z. Al Nabhani, G. Dietrich, J. Hugot, F. Barreau // *PLOS Pathog*. - 2017. – N 13 (3). – P. e1006177.
 212. Nasiri, S. Long-term outcomes of pediatric inflammatory bowel disease / S. Nasiri, M. Kuenzig, E. Benchimol // *Semin Pediatr Surg*. - 2017. – N 26 (6). – P. 398–404.
 213. Naviglio, S. Severe inflammatory bowel disease associated with congenital alteration of transforming growth factor beta signaling / S. Naviglio, S. Arrigo, S. Martelossi, V. Villanacci [et al.] // *J Crohn's Colitis*. - 2014. – N 8 (8). – P. 770–774.

214. Negroni, A. NOD2 and inflammation: current insights / A. Negroni, M. Pierdomenico, S. Cucchiara, L. Stronati // *J Inflamm Res.* - 2018. – N 11. – P. 49–60.
215. Ng, S. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies / S. Ng, H. Shi, N. Hamidi, F. Underwood [et al.] // *Lancet.* - 2017. – N 390 (10114). – P. 2769–2778.
216. Ng, W. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia / W. Ng, S. Wong, S. Ng S // *Intest Res.* - 2016. – N 14 (2). – P. 111–119.
217. Nielsen, O. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / O. Nielsen, C. Steenholdt, C. Juhl, G. Rogler // *EClinicalMedicine.* - 2020. – N 20. – P. 100271.
218. Ochs, H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment / H. Ochs, A. Filipovich, P. Veys, M. Cowan [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* - 2009. – N 15 (suppl. 1.). – P. 84–90.
219. Okou, D. Role of genetics in pediatric inflammatory bowel disease / D. Okou, S. Kugathasan // *Inflamm Bowel Dis.* - 2014. – N 20 (10). – P. 1878–1884.
220. Oliva-Hemker, M. Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American cohort / M. Oliva-Hemker, S. Hutfless, E. Al Kazzi, T. Lerer [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2015. – N 20 (3). – P. 527-532.
221. Oliva, S. 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 / S. Oliva, M. Thomson, L. De Ridder, J. Martín-De-Carpi [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2018. – N 67 (3). – P. 414–430.
222. Ono, S. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan / S. Ono, T. Okano, A. Hoshino, M. Yanagimachi [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2017. – N 37 (1). – P. 85–91.
223. Ostrowski, J. Genetic architecture differences between pediatric and adult-onset

- inflammatory bowel diseases in the Polish population / J. Ostrowski, A. Paziewska, I. Lazowska, F. Ambrozkiwicz [et al.] // *Sci Rep.* - 2016. – N 6. – P. 39831.
224. Patey-Mariaud De Serre, N. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome / N. Patey-Mariaud De Serre, D. Canioni, S. Ganousse, F. Rieux-Laucat [et al.] // *Mod Pathol.* - 2009. – N 22 (1). – P. 95–102.
225. Paul, T. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease / T. Paul, A. Birnbaum, D. Pal, N. Pittman [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* - 2006. – N 40 (7). – P. 583–586.
226. Plosker, G. Sulfasalazine / G. Plosker, K. Croom K // *Drugs.* - 2005. – N 65 (13). - P. 1825–1849.
227. Posovszky, C. Age-of-onset-dependent influence of NOD2 gene variants on disease behavior and treatment in Crohn's disease / C. Posovszky, V. Pfalzer, G. Lahr, J. Niess [et al.] // *BMC Gastroenterol.* - 2013. – N 13 (1). – P. 77.
228. Prenzel, F. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD — a metaanalysis / F. Prenzel, H. Uhlig // *J Crohn's Colitis.* - 2009. – N 3 (4). – P. 277–281.
229. Qiu, K. X-linked hyper-IgM syndrome: A phenotype of Crohn's disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis / K. Qiu, X. Liao, R. Wu, K. Huang [et al.] // *Pediatr Hematol Oncol.* - 2017. – N 34 (8). – P. 428–434.
230. Quaranta, M. Consequences of identifying XIAP deficiency in an adult patient with inflammatory bowel disease / M. Quaranta, R. Wilson, E. Gonçalves Serra, S. Pandey S [et al.] // *Gastroenterology.* - 2018. – N 155 (1). – P. 231–234.
231. Quartier, P. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency / P. Quartier, J. Bustamante, O. Sanal, A. Plebani [et al.] // *Clin Immunol.* - 2004. – N 110 (1). – P. 22–29.
232. Rabizadeh, S. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease / S. Rabizadeh, M. Oliva-Hemker // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* - 2017. – P. 109–116.
233. Rialon, K. Long-term outcomes for children with very early-onset colitis:

- Implications for surgical management / K. Rialon, E. Crowley, N. Seemann, A. Muise [et al.] // *J Pediatr Surg.* - 2018. – N 53 (5). – P. 964–967.
234. Rinawi, F. Evolution of disease phenotype in pediatric-onset Crohn's disease after more than 10 years follow up—Cohort study / F. Rinawi, A. Assa, C. Hartman, Y. Mozer Glassberg [et al.] // *Dig Liver Dis.* - 2016. – N 48 (12). – P. 1444–1450.
235. Robert, M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years / M. Robert, L. Tang, L. Hao, M. Reyes-Mugica // *Am J Surg Pathol.* - 2004. – N 28 (2). – P. 183–189.
236. Rohr, J. Chronic inflammatory bowel disease as key manifestation of atypical ARTEMIS deficiency / J. Rohr, U. Pannicke, M. Döring, A. Schmitt-Graeff [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2010. – N 30 (2). – P. 314–320.
237. Romberg, N. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation / N. Romberg, K. Al Moussawi, C. Nelson-Williams, A. Stiegler [et al.] // *Nat Genet.* - 2014. – N 46 (10). – P. 1135–1139.
238. Ruel, J. IBD across the age spectrum - Is it the same disease? / J. Ruel, D. Ruane, S. Mehandru, C. Gower-Rousseau [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2014. – N 11 (2). – P. 88–98.
239. Ruemmele, F. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / F. Ruemmele, G. Veres, K. Kolho, A. Griffiths [et al.] // *J Crohn's Colitis.* - 2014. – N 8 (10). – P. 1179–1207.
240. Ruemmele, F. Allergic or Pseudo-Allergic Gastrointestinal Disorders / F. Ruemmele // *Ann Nutr Metab.* - 2018. – N 73 (suppl. 4). – P. 1–4.
241. Ruemmele, F. Autoimmune Enteropathy and IPEX Syndrome / F. Ruemmele // *Mucosal Immunology.* - 2015. – Vol. 2. - P. 1661-1665.
242. Ruemmele, F. Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: An evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee / F. Ruemmele, J. Hyams, A. Otley, A. Griffiths [et al.] // *Gut.* - 2015. – N 64 (3). – P. 438–446.
243. Ruemmele, F. Differences in the management of pediatric and adult onset

- ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis / F. Ruemmele, D. Turner // *J Crohn's Colitis*. - 2014. – N 8 (1). – P. 1–4.
244. Ruemmele, F. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life / F. Ruemmele, M. El Khoury, C. Talbotec, C. Maurage [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2006. – N 43 (5). – P. 603–609.
245. Russell, R. A British society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition survey of the effectiveness and safety of Adalimumab in children with inflammatory bowel disease / R. Russell, M. Wilson, S. Loganathan, B. Bourke [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2011. – N 33 (8). – P. 946–953.
246. Russo, P. The pathology of chronic inflammatory bowel disease / P. Russo // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. - 2017. - P. 273–286.
247. Saito, D. MEFV gene-related enterocolitis account for some cases diagnosed as inflammatory bowel disease unclassified / D. Saito, N. Hibi, R. Ozaki, O. Kikuchi [et al.] // *Digestion*. – 2019. – P. 1–9.
248. Salah, S. Detection of Mediterranean fever gene mutations in Egyptian children with inflammatory bowel disease / S. Salah, M. El-Shabrawi, H. Lotfy, H. Shiba [et al.] // *Int J Rheum Dis*. - 2016. – N 19 (8). – P. 806–813.
249. Salzer, E. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency / E. Salzer, A. Kansu, H. Sic, P. Májek [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. - 2014. – N 133 (6). – P. 1651–9.e12.
250. Samson, C. Corticosteroids / C. Samson, J. Escher // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. - 2017. - P. 369–369.
251. Sanal, O. Additional diverse findings expand the clinical presentation of DOCK8 deficiency / O. Sanal, H. Jing, T. Ozgur, D. Ayvaz [et al.] // *J Clin Immunol*. - 2012. – N 32 (4). – P. 698–708.
252. Santha, S. Mucosal Healing in Clinical Practice: A Single-Center Pediatric IBD Experience / S. Santha, P. Shankar, A. Pan, B. Schoen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2017. – N 23 (8). – P. 1447–1453.

253. Sawczenko, A. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland / A. Sawczenko, B. Sandhu // *Arch Dis Child*. – 2003. – N 88 (11). – P. 995–1000.
254. Schepp, J. 14 years after discovery: Clinical follow-up on 15 patients with inducible co-stimulator deficiency / J. Schepp, J. Chou, A. Skrabl-Baumgartner, P. Arkwright [et al.] // *Front Immunol*. - 2017. – N 8. – P. 964.
255. Scherkenbach, L. Methotrexate for the management of Crohn's disease in children / L. Scherkenbach, J. Stumpf // *Ann Pharmacother*. - 2016. – N 50 (1). – P. 60–69.
256. Schnell, U. Absence of cell-surface EpCAM in congenital tufting enteropathy / U. Schnell, J. Kuipers, J. Mueller, A. Veenstra-Algra [et al.] // *Hum Mol Genet*. - 2013. – N 22 (13). – P. 2566–2571.
257. Schnitzler, F. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease / F. Schnitzler, H. Fidder, M. Ferrante, M. Noman [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2009. – N 15 (9). – P. 1295–1301.
258. Schoepfer, A. Systematic evaluation of diagnostic delay in pediatric inflammatory bowel disease / A. Schoepfer, S. Vavricka, E. Safroneeva, N. Fournier [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2017. - N 64 (2). – P. 245–247.
259. Schubert, D. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations / D. Schubert, C. Bode, R. Kenefeck, T. Hou [et al.] // *Nat Med*. - 2014. – N 20 (12). – P. 1410–1416.
260. Schulert, G. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives / G. Schulert, L. Favier // *Appl Clin Genet*. - 2016. – N 9 (8). – P. 101–110.
261. Schwarz, J. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. / J. Schwarz, J. Sýkora, D. Cvalínová, R. Pomahačová [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2017. -N 23 (22). – P. 4090–4101.
262. Serra, E. Somatic mosaicism and common genetic variation contribute to the risk of very-early-onset inflammatory bowel disease / E. Serra, T. Schwerd, L. Moutsianas, A. Cavounidis [et al.] // *Nat Commun*. - 2020. – N 11 (995). – P. e.
263. Serwas, N. Atypical manifestation of LRBA deficiency with predominant IBD-like phenotype / N. Serwas, A. Kansu, E. Santos-Valente, Z. Kuloğlu [et al.] // *Inflamm*

- Bowel Dis. - 2015. –N 21 (1). – P. 40–47.
264. Seward, S. Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life. / S. Seward, W. Gahl // *Pediatrics*. - 2013. – N 132 (1). – P.153–60.
 265. Shah, N. Interleukin-10 and interleukin-10-receptor defects in inflammatory bowel disease / N., Shah, J. Kammermeier, M. Elawad, E. Glocker // *Curr Allergy Asthma Rep*. - 2012. – N 12 (5). – P. 373–379.
 266. Sharma, S. Endoscopy and inflammatory bowel disease / S. Sharma, K. Venkatesh, M. Thomson // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. - 2017. – P. 247–271.
 267. Shaw, K. Genetic variants and pathways implicated in a pediatric inflammatory bowel disease cohort / K. Shaw, D. Cutler, D. Okou, A. Dodd [et al.] // *Genes Immun*. - 2019. – N 20 (2). – P. 131–142.
 268. Shearer, W. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience / W. Shearer, E. Dunn, L. Notarangelo, C. Dvorak [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. - 2014. – N 133 (4). – P. 1092–1098.
 269. Shim, J. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / J. Shim // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. - 2019. - N 22 (1). – P. 41-49.
 270. J. Shim. *Clostridium difficile* in children: To treat or not to treat? / Shim, J. // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. - 2014. – N 17 (2). P. 80-84.
 271. Shim, J. Very early-onset inflammatory bowel disease (IBD) in infancy is a different disease entity from adult-onset IBD; One form of interleukin-10 receptor mutations / J. Shim, J. Seo // *J Hum Genet*. - 2014. – N 59 (6). – P. 337–341.
 272. Sidiq, T. Nod2: A critical regulator of ileal microbiota and Crohn's disease / T. Sidiq, S. Yoshihama, I. Downs, K. Kobayashi // *Front Immunol*. - 2016. – N 7. – P. 367e.
 273. Sidoroff, M. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease / M. Sidoroff, K. Kolho // *Scand J Gastroenterol*. - 2012. – N 47 (7). – P. 745–750.
 274. Sidoroff, M. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy / M. Sidoroff, K. Kolho // *BMC*

- Gastroenterol. - 2014. – N 14 (1). - P. 51.
275. Silverberg, M. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study / M. Silverberg, J. Cho, J. Rioux, D. McGovern [et al.] // Nat Genet. - 2009. – N 41 (2). – P. 216–220.
 276. Snapper, S. Very-Early-Onset inflammatory bowel disease / S. Snapper // Gastroenterol Hepatol (N Y). - 2015. – N 11 (8). – P. 554–556.
 277. Speckmann, C. XIAP deficiency is a mendelian cause of late-onset IBD / C. Speckmann, S. Ehl / Gut. - 2014. – N 63 (6). – P. 1031–1032.
 278. Spencer, E. Serologic reactivity reflects clinical expression of ulcerative colitis in children / E. Spencer, S. Davis, D. Mack, B. Boyle [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2018. – N 24 (6). – P. 1335–1343.
 279. Starokadomskyy, P. NK cell defects in X-linked pigmentary reticulate disorder / P. Starokadomskyy, K. Wilton, K. Krzewski, A. Lopez. [et al.] // JCI Insight. - 2019. – N 4 (21). – P. e125688.
 280. Stephens M., Gonzalez M. 5-Aminosalicylate Therapy / M. Stephens, M. Gonzalez // Pediatric Inflammatory Bowel Disease. - 2017. – P. 317–324.
 281. Stocco, G. Multicentric case–control study on azathioprine dose and pharmacokinetics in early-onset pediatric inflammatory bowel disease / G. Stocco, S. Martelossi, S. Arrigo, A. Barabino [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2017. – N 23 (4). – P. 628–634.
 282. Strople, J. Laboratory evaluation of inflammatory bowel disease / J. Strople, B. Gold // Pediatric Inflammatory Bowel Disease. - 2017. - P. 211–224.
 283. Sue, P. Cytomegalovirus enterocolitis in immunocompetent young children: A report of two cases and review of the literature / P. Sue, N. Salazar-Austin, O. McDonald, A. Rishi [et al.] // Pediatr Infect Dis J. - 2016. – N 35 (5). – P. 573–576.
 284. Sullivan, K. Very early-onset inflammatory bowel disease: an integrated approach / K. Sullivan, M. Conrad, J. Kelsen // Curr Opin Allergy Clin Immunol. - 2018. - N 18 (6). – P. 459–469.
 285. Sunseri, W. Retrospective cohort study of Methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease / W. Sunseri, J. Hyams, T. Lerer, D. Mack [et al.] //

- Inflamm Bowel Dis. - 2014. – N 20 (8). – P. 1341–1345.
286. Takeuchi, I. Infliximab for very early-onset inflammatory bowel disease: A tertiary center experience in Japan / I. Takeuchi, Y. Kaburaki, K. Arai, H. Shimizu [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. - 2020. – N 35 (4). – P. 593–600.
 287. Tangye, S. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S. Tangye, W. Al-Herz, A. Bousfiha, T. Chatila [et al.] // J Clin Immunol. - 2020. – N 40 (1). – P. 24–64.
 288. Tegtmeier, D. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies-Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm / D. Tegtmeier, M. Seidl, P. Gerner, U. Baumann [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. - 2017. – N 28 (5). – P. 412–429.
 289. Toubiana, J. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype / J. Toubiana, S. Okada, J. Hiller, M. Oleastro, [et al.] // Blood. - 2016. – N 127 (25). – P. 3154–3164.
 290. Touzot, F. Extended clinical and genetic spectrum associated with biallelic RTEL1 mutations / F. Touzot, L. Kermasson, L. Jullien, D. Moshous [et al.] // Blood Adv. - 2016. – N 1 (1). – P. 36–46.
 291. Tsuma, Y. Successful treatment of idiopathic colitis related to XIAP deficiency with allo-HSCT using reduced-intensity conditioning / Y. Tsuma, T. Imamura, E. Ichise, K. Sakamoto [et al.] // Pediatr Transplant. - 2015. -N 19 (1). – P. E25–28.
 292. Tung, J. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis / J. Tung, E. Loftus, D. Freese, M. El-Youssef [et al.] // Inflamm Bowel Dis. - 2006. – N 12 (12). – P. 1093–1100.
 293. Turner, D. Severe pediatric ulcerative colitis: A prospective multicenter study of outcomes and predictors of response / D. Turner, D. Mack, N. Leleiko, T. Walters [et al.] // Gastroenterology. - 2010. – N 138 (7). – P. 2282–2291.
 294. Turner D. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1 / D. Turner, F. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer, A. Griffiths [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. -

2018. – N 67 (2). – P. 257–291.
295. Turner, D. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 2 / D. Turner, F. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer, A. Griffiths [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2018. – N 67 (2). – P. 292–310.
 296. Özgür, T. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 γ -deficient infant with inflammatory bowel disease / T. Özgür, G. Asal, D. Çetinkaya, D. Orhan [et al.] // *Pediatr Transplant.* - 2008. – N 12 (8). – P. 910–913.
 297. Tyler, A. The NOD2insC polymorphism is associated with worse outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis / A. Tyler A, R. Milgrom, J. Stempak, W. Xu [et al.] // *Gut.* - 2013. – N 62 (10). – P. 1433–1439.
 298. Uchida, K. Pediatric-onset chronic nonspecific multiple ulcers of small intestine / K. Uchida, A. Nakajima, K. Ushijima, S. Ida [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2017. – N 64 (4). – P. 565–568.
 299. Uhlig, H. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease / H. Uhlig // *Gut.* - 2013. – N 62 (12). – P. 1795–1805.
 300. Uhlig, H. Clinical Genomics in Inflammatory Bowel Disease / H. Uhlig, A. Muise // *Trends Genet.* - 2017. – N 33 (9). – P. 629–641.
 301. Uhlig, H. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease / H. Uhlig, T. Schwerd, S. Koletzko, N. Shah [et al.] // *Gastroenterology.* - 2014. – N 147 (5). – P. 990–1007.
 302. Umeno, J. A hereditary enteropathy caused by mutations in the *SLCO2A1* gene, encoding a prostaglandin transporter / J. Umeno, T. Hisamatsu, M. Esaki, A. Hirano [et al.] // *PLOS Genet.* - 2015. – N 11 (11). – P. e1005581.
 303. Venema, W. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality / W. Venema, M. Voskuil, G. Dijkstra, R. Weersma R. [et al.] // *J Pathol.* - 2017. – N 241 (2). – P. 146–158.
 304. Urlep, D. Incidence trends and geographical variability of pediatric inflammatory bowel disease in Slovenia: A nationwide study / D. Urlep, R. Blagus, R. Orel // *Biomed Res Int.* - 2015. - P. e921730.

305. Ussar, S. Loss of kindlin-1 causes skin atrophy and lethal neonatal intestinal epithelial dysfunction / S. Ussar, M. Moser, M. Widmaier, E. Rognoni [et al.] // PLoS Genet. - 2008. – N 4 (12). – P. e1000289.
306. Uzel, G. Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome / G. Uzel, E. Sampaio, M. Lawrence, A. Hsu [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2013. – N 131 (6). – P. 1611-1623.
307. Vegh, Z. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east / Z. Vegh, Z. Kurti, P. Lakatos // J Dig Dis. - 2017. – N 18 (2). – P. 92–98.
308. Verstockt, B. Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future / B. Verstockt, K. Smith, J. Lee // Clin Transl Immunol. - 2018. – N 7 (1). – P. e1001.
309. Vicentín, R. One-year prospective registry of inflammatory bowel disease in the Argentine pediatric population / R. Vicentín, M. Wagener, A. Pais, M. Contreras [et al.] // Arch Argent Pediatr. - 2017. – N 115 (6). – P. 533–540.
310. Virta, L. Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all paediatric patients except for the very young: A nationwide registry-based study on 28-year follow-up / L. Virta, M. Saarinen, K. Kolho // J Crohns Colitis. - 2017. – N 11 (2). – P. 150–156.
311. Visser, G. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European study on glycogen storage disease type I / G. Visser, J. Rake, J. Fernandes, P. Labrune [et al.] // J Pediatr. - 2000. – N 137 (2). – P. 187–191.
312. Wang, Y. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis / Y. Wang, C. Parker, T. Bhanji, B. Feagan [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2016. – N 4. – P. CD000543.
313. Wedatilake, Y. TRNT1 deficiency: clinical, biochemical and molecular genetic features / Y. Wedatilake, R. Niazi, E. Fassone, C. Powell [et al.] // Orphanet J Rare Dis. - 2016. – N 11 (1). – P. 90.
314. Wiersma, H. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory

- bowel disease / H. Wiersma, J. Escher, K. Dilger, D. Trenk [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2004. – N 10 (5). – P. 626–631.
315. Wilson, J. Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases / J. Wilson, R. Furlano, S. Jick, C. Meier // *J Crohns Colitis.* - 2016. – N 10 (2). – P. 186–193.
 316. Yamamoto, S. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease / S. Yamamoto, X. Ma // *Microbes Infect.* - 2009. – N 11 (12). – P. 912–918.
 317. Yang, X. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele / X. Yang, A. Hoshino, T. Taga, T. Kunitsu [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2015. – N 35 (3). – P. 244–248.
 318. Yska, H. Diagnostic yield of next generation sequencing in genetically undiagnosed patients with primary immunodeficiencies: A systematic review / H. Yska, K. Elsink, T. Kuijpers, G. Frederix [et al.] // *J Clin Immunol.* - 2019. – N 39 (6). – P. 577–591.
 319. Yu, J. Considerations in the diagnosis of chronic granulomatous disease / J. Yu, A. Azar, H. Chong, A. Jongco [et al.] // *J Pediatric Infect Dis Soc.* - 2018. – N 7 (suppl 1). – P. S6.
 320. Zeissig, Y. XIAP variants in male Crohn's disease / Y. Zeissig, B. Petersen, S. Milutinovic, E. Bosse [et al.] // *Gut.* - 2015. – N 64 (1). – P. 66–76.
 321. Zhang, Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis / Y. Zhang // *World J Gastroenterol.* - 2014. – N 20 (1). – P. 91 – 99.
 322. Zheng, C. Phenotypic characterization of very early-onset inflammatory bowel disease with interleukin-10 signaling deficiency: Based on a large cohort study / C. Zheng, Y. Huang, W. Hu, J. Shi [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2019. – N 25 (4). – P. 756–766.
 323. Zheng, C. Infantile onset intractable inflammatory bowel disease due to novel heterozygous mutations in TNFAIP3 (A20) / C. Zheng, Y. Huang, Z. Ye, Y. Wang [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2018. – N 24 (12). – P. 2613–2620.

324. Zholudev, A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: Diagnostic value and correlation with disease phenotype / A. Zholudev, D. Zurakowski, W. Young, A. Leichtner [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2004. – N 99 (11). – P. 2235–2241.
325. Zhou, Q. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C γ 2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency / Q. Zhou, G. Lee, J. Brady, S. Datta [et al.] // *Am J Hum Genet.* - 2012. – N 91 (4). – P. 713–720.
326. Zhou, Q. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease / Q. Zhou, H. Wang, D. Schwartz, M. Stoffels [et al.] // *Nat Genet.* - 2016. – N 48 (1). – P. 67–73.
327. Zhu, L. IL-10 and IL-10 receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease / L. Zhu, T. Shi, C. Zhong, Y. Wang [et al.] // *Gastroenterol Res.* - 2017. – N 10 (2). – P. 65–69.
328. Zhu, Q. Fecal calprotectin in healthy children aged 1-4 years / Q. Zhu, F. Li, J. Wang, L. Shen [et al.] // *PLoS One.* - 2016. – N 11 (3). – P. e0150725.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Моногенные ВЗК-подобные заболевания

Таблица 1. Гены, ассоциированные с очень ранним началом ВЗК и моногенными ВЗК-подобными заболеваниями*

Ген	Заболевание	Клиническая картина
Врожденные дефекты эпителиального барьера		
<i>ADAM17</i>	Дефицит ADAM17	Неонатальная диарея, поражение кожи. Аномалии ногтей и волос [31]
<i>COL7A1</i>	Дистрофический буллезный эпидермолиз	Диарея с кровью [28]
<i>EPCAM</i>	Tufting-энтеропатия	Врожденная диарея, различная степень воспаления в кишке [256]
<i>FERMT1</i>	Синдром Киндлера	Ранимость кожи (пузыри на месте травм), стеноз пищевода и ануса, геморрагический колит [305]
<i>SLC9A3</i>	Врожденная натриевая диарея	Врожденная секреторная диарея, метаболический ацидоз, гипонатриемия, позднее начало ВЗК [57]
<i>GUCY2C</i>	Врожденная диарея	Водянистая неонатальная диарея, позднее начало ВЗК [75]
Первичные иммунодефициты*		
ПИД с дефектом клеточного и гуморального звена иммунитета		
Т-В+ тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)		
<i>IL2RG</i>	Х-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит	Тяжелые инфекции, оппортунистические инфекции, диарея, задержка роста [172]
Т-В-ТКИН		
<i>RAG1</i>	Недостаточность RAG	Диффузная эритродермия, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, поражение кишечника [268]
<i>RAG2</i>		

Продолжение Таблицы 1

<i>DCLRE1C</i>	Дефицит DCLRE1C/Artemis	Лимфопения, кандидоз, респираторные инфекции, аутоиммунные цитопении, ВЗК [236, 171]
<i>LIG4</i>	Дефицит ДНК-лигазы IV	Микроцефалия, костные аномалии, инфекции, лимфомы, колит с очень ранним началом, поражение кожи, цитопении [21]
<i>ADA</i>	Дефицит аденозиндезаминазы	Поражение легких, хроническая диарея, поражение кожи, аутоиммунная гемолитическая анемия, задержка психического развития [105]
Комбинированный иммунодефицит (обычно с менее тяжелым течением, чем ТКИН)		
<i>CD40LG</i>	Дефицит CD40 лиганда (X-сцепленный гипер-IgM синдром)	Респираторные инфекции, диарея, язвенный стоматит, гингивит, артрит, цитопении [13, 229]
<i>ICOS</i>	ICOS дефицит	Гипогаммаглобулинемия, онкологические заболевания, респираторные инфекции, герпетические инфекции, энтеропатия, спленомегалия, псориаз, артрит, гепатит [254]
<i>CD3G</i>	Дефицит CD3 γ	Крон-подобный колит с перианальным поражением, респираторные инфекции [296]
<i>ZAP70</i>	Дефицит ZAP 70	Нормальный уровень лимфоцитов, рецидивирующие инфекции, поражение кожи, кандидоз слизистых, колит [62]
<i>DOCK8</i>	Дефицит DOCK8	Атопический дерматит, кожные инфекции, респираторные инфекции, энтероколит, аллергические заболевания, повышение IgE [251, 20, 44]
<i>IL21</i>	Дефицит интерлейкина 21 (ИЛ-21)	Гипогаммаглобулинемия, респираторные инфекции, энтероколит, поражение печени [249, 161]
ПИД в составе синдрома		
Иммунодефицит с врожденной тромбоцитопенией		
<i>WAS</i>	Синдром Вискотта-Олдрича	Микротромбоцитопения, респираторные инфекции, атопический дерматит, аутоиммунная гемолитическая анемия, артриты, васкулит, ВЗК [91, 218]

Продолжение Таблицы 1		
<i>ARPC1B</i>	ARP2/3 зависимый дефект ветвления филамента	Микротромбоцитопения, дефекты функции тромбоцитов, тяжелые инфекции, ВЗК, васкулит, эозинофилия, аутоиммунные заболевания [144]
Дефекты репарации ДНК		
<i>ZBTB24</i>	Синдром ICF тип 2 (иммунодефицит с центромерной нестабильностью и аномалиями лица)	Респираторные и гастроинтестинальные инфекции, аномалии лицевого скелета, задержка психического развития, Крон-подобный колит [51, 71]
Гипер IgE синдромы		
<i>TGFBR1</i>	Синдром Лойса-Дитца	ЯК-подобный колит, пороки развития скелета и лицевого черепа, аневризмы сосудов, аллергические заболевания [213]
<i>TGFBR2</i>		
Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом		
<i>IKBKG</i>	Дефицит ИКВКВ (Синдром дефицита NEMO)	Эктодермальная дисплазия, рецидивирующие бактериальные, грибковые, вирусные инфекции, микобактериозы, колит, задержка роста, васкулит и артрит [66]
Другие дефекты		
<i>TTC7A</i>	Иммунодефицит с множественными атрезиями кишечника	Апоптотический энтероколит, иммунодефицит, рецидивирующие стенозы кишечника, ТКИН [29, 175]
<i>SKIV2L</i>	Трихо-гепато-энтерический синдром	Хроническая диарея, дисморфизм лица, аномалия роста волос, задержка внутриутробного развития, заболевания печени, кожные инфекции [101, 2]
<i>TTC37</i>		
ПИД преимущественной недостаточностью антител		
Снижение уровня всех типов иммуноглобулинов, выраженное снижение/отсутствие В клеток, агаммаглобулинемия		
<i>BTK</i>	Х-сцепленная агаммаглобулинемия (агаммаглобулинемия Брутона)	Тяжелые бактериальные инфекции, Крон-подобный колит, артрит [65, 32]

Продолжение Таблицы 1		
<i>PIK3CD</i>	Дефицит p110δ	Энтероколит, рецидивирующие респираторные инфекции, В-клеточная лимфома, лимфоаденопатия, спленомегалия [96, 103]
<i>PIK3R1</i>	Дефицит p85	Респираторные инфекции, лимфоаденопатия, колит [69, 83]
Снижение уровня минимум 2 классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В клеток, фенотип ТКИН		
<i>PTEN</i>	Дефицит PTEN (PTEN-синдром)	Множественные опухоли, иммунная дисрегуляция, аутоиммунные заболевания, макроцефалия [90]
<i>TRNT1</i>	Дефицит TRNT1	Эпизоды фебрильной лихорадки, сидеробластная анемия, гипогаммаглобулинемия, пигментный ретинит, гепатоспленомегалия, задержка психического развития [313]
Выраженное снижение сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgA с нормальным/повышенным уровнем IgM, нормальным уровнем В клеток		
<i>AICDA</i>	Аутосомно-рецессивный гипер-IgM синдром	Рецидивирующие тяжелые инфекции, гиперплазия лимфоидной ткани, иммунная дисрегуляция [231]
ПИД с иммунной дисрегуляцией		
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)		
<i>STXBP2</i>	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз тип 5	ГЛГ, энтероколит, геморрагический синдром [203]
Дефекты регуляторных Т лимфоцитов		
<i>FOXP3</i>	IPEX-синдром	Энтеропатия, неонатальная диарея, задержка роста, инфекции, экзема, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные цитопении [224, 241]
<i>IL2RA</i>	Дефицит CD25	Энтеропатия, эндокринопатия, дерматит, гемолитическая анемия, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия [113]
<i>LRBA</i>	Дефицит LRBA	Гипогаммаглобулинемия, энтероколит, аутоиммунные заболевания [45]

Продолжение Таблицы 1		
<i>CTLA4</i>	Гаплонедостаточность CTLA4	Аутоиммунные цитопении, энтеропатия, интерстициальное поражение легких, лимфопролиферация, рецидивирующие инфекции [259]
<i>BACH2</i>	Гаплонедостаточность BACH2	Колит с очень ранним началом, респираторные инфекции, аутоиммунные цитопении [11]
Иммунная дисрегуляция с колитом		
<i>IL-10</i>	Дефицит ИЛ-10	Энтероколит с тяжелым перианальным поражением, респираторные инфекции. Возможны: артрит, фолликулит, лимфома [159, 130]
<i>IL-10RA</i>	Дефицит рецептора	
<i>IL-10RB</i>	ИЛ-10	
<i>RIPK1</i>	Дефицит RIPK1	Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, колит с очень ранним началом, перианальное поражение, стоматит, дерматит, артрит [76, 184]
<i>NFAT5</i>	NFAT5 гаплонедостаточность	Респираторные инфекции, эпизоды диареи, болей в животе, лихорадки [49]
<i>TGDB1</i>		Колит с очень ранним началом, перианальное поражение, рецидивирующие инфекции, микроцефалия, задержка психического развития [160]
Предрасположенность к Эбштейн-Барр вирусной инфекции и лимфопролиферации		
<i>SH2D1A</i>	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром тип 1 (синдром Дункана)	ГЛГ, лимфомы, энтероколит [52]
<i>XIAP</i>	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром тип 2	Тяжелый колит с перианальным поражением, ГЛГ [15, 320]
Врожденные дефекты фагоцитарного звена иммунитета		
Наследственные нейтропении		
<i>G6PC3</i>	Тяжелая врожденная нейтропения тип IV	Нейтропения, пороки сердца, пороги урогенитального тракта, лицевой дисморфизм, выраженный венозный рисунок, задержка роста, ВЗК [34, 109]

Продолжение Таблицы 1		
Дефекты таксиса лимфоцитов		
<i>ITGB2</i>	Дефект адгезии лейкоцитов тип I	Бактериальные инфекции, илеоколит [79, 80]
Дефекты респираторного взрыва		
<i>CYBB</i>	X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	Бактериальные инфекции легких, кожи, печени, лимфатических узлов, грибковые инфекции, в т.ч. инвазивные, ВЗК с перианальным поражением, абсцессы перианальной области, парапроктиты, поражение печени, другие аутоиммунные проявления [24, 25]
<i>CYBA</i>	Аутосомно-	
<i>NCF1</i>	рецессивная	
<i>NCF2</i>	хроническая	
<i>NCF4</i>	гранулематозная болезнь	
Дефекты врожденного иммунитета и механизмов защиты от эукариотических ретровирусов		
Предрасположенность к инвазивному кандидозу		
<i>CARD9</i>	Дефицит CARD9	Кандидозный менингоэнцефалит, кандидоз кожи и слизистых, ВЗК [111, 303]
Предрасположенность к кожно-слизистому кандидозу		
<i>STAT1</i>	Дефект STAT1 (gain-of-function)	Энтеропатия, хронический кожнослизистый кандидоз, респираторные инфекции, афтозный стоматит [306, 289]
Аутовоспалительные заболевания		
Интерферонопатии тип 1		
<i>POLA1</i>	X-сцепленный ретикулярный пигментный синдром	Диффузная гиперпигментация кожи характерного веснушчатого типа, сухость кожи, аутоиммунное поражение глаз (кератит), кишечника (Крон-подобный колит), мочевыводящих путей (стенозирующий уретрит, уретерит), респираторные инфекции [139, 279]
Дефекты инфламмасомы		
<i>MEFV</i>	Семейная средиземноморская лихорадка	Эпизоды фебрильной лихорадки, серозиты, энтероколит, артрит, васкулит [95, 27, 247]

Продолжение Таблицы 1		
<i>MVK</i>	Дефицит мевалонат-киназы (гипер IgD синдром)	Фебрильная лихорадка, диарея, боли в животе, артралгии, поражение кожи и слизистых, возможна задержка психического развития, гепатоспленомегалия [30, 181, 40, 260]
<i>PLCG2</i>	PLAID (PLC γ 2 ассоциированная недостаточность антительной продукции и иммунная дисрегуляция)	Холодовая крапивница, пузырчатка, гранулематозный дерматит, респираторные инфекции, витилиго, аутоиммунный тиреоидит, энтероколит [325]
<i>NLRC4</i>	Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 4 тип	Сыпь, артралгии, лихорадка, энтероколит, синдром активации макрофагов [237]
Заболевания, не ассоциированные с инфламмасомой		
<i>TNFAIP3</i>	Дефицит A20 (Бехчет-подобный синдром)	Язвенное поражение слизистых оболочек, в т.ч. ротовой полости и урогенитальной зоны, увеит, артрит, колит [326, 323]
<i>TRIM22</i>	TRIM22	Гранулематозный колит с перианальным поражением [183]
Синдром недостаточности костного мозга		
<i>RTEL1</i>	Врожденный дискератоз (Синдром Хойерал – Рейдарсон)	Задержка роста плода, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, недостаточность костного мозга, панцитопения, диарея [290]
<i>DKC1</i>	X-сцепленный врожденный дискератоз	панцитопения, иммунодефицит, атаксия, микроцефалия, задержка психического развития, алоpecia, ониходистрофия, колит [53]
Другие моногенные заболевания		
<i>ANKZF1</i>	ВЗК с очень ранним началом	Язвенное поражение периоральной и перианальной области, язвенное поражение кожи, язвенный колит [121]
<i>HPS1</i> <i>HPS4</i> <i>HPS6</i>	Синдром Германского-Пудлака	Глазнокожный альбинизм, гранулематозный колит, перианальное поражение, тромбоцитопатия, фиброз легких [133, 264, 138]

Продолжение Таблицы 1		
<i>SLCO2A1</i>	Хроническая энтеропатия, ассоциированная с геном <i>SLCO2A1</i>	Мужчины: Энтероколит, барабанные палочки, болезненное увеличение суставов, пахидермия; Женщины: язвенный илеит, еунит, анемия, гипопротеинемия [302, 298]
<i>SLC37A4</i>	Гликогеноз I типа	Гипогликемия, гепатомегалия, нефромегалия, задержка роста, нейтропения, Крон-подобный колит, перианальное поражение, стоматиты [311]

*Согласно классификации ПИД Европейского общества иммунодефицитов (ESID), 2019[287].

Приложение 2

Создание панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты»

Для оценки потенциальной причастности генов к патогенезу ВЗК использовались следующие интернет-ресурсы:

- Ensembl Structural Variation Data Base (ESMBL) (<http://www.ensembl.org/>);
- GeneCards - Human Genes (<http://www.genecards.org/>);
- The Biological General Repository for Interaction Datasets (BioGRID) (<https://thebiogrid.org/>);
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (www.omim.org);
- ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>);
- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

За основу была взята последняя классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS) от 2015 г. Для планируемых экспериментов с помощью программы NimbleDesign (Roche Nimblegene) подобраны и заказаны зонды для таргетного обогащения, захватывающие все экзоны и граничащие с ними участки интронов 338 генов ПИД. Общая длина последовательностей, подлежащей обогащению, составляет 1,087 миллионов пар оснований. Обогащение осуществлялось с помощью набора реагентов SeqCapEZ System (Roche); далее образцы подвергались высокопроизводительному секвенированию в приборе MiSeq (Illumina).

Первоочередной интерес представляли гены, ассоциированные с развитием ВЗК или моногенных ВЗК-подобных заболеваний (см. Приложение 1, Таблица 1).

Высокопроизводительное таргетное секвенирование

Процедура подготовки проб включала этапы фрагментации и маркирования ДНК молекулярными «штрих-кодами» (получение библиотек) с последующим экзонным обогащением. Обогащение осуществлялось путем гибридизации ДНК с биотинилированными экзон-специфическими зондами; связавшиеся с зондами

фрагменты генома изолировались с помощью стрептавидиновых частиц. Биоинформатическая поддержка исследования осуществлялась с применением программных продуктов, находящихся в свободном доступе.

Обработка данных включала следующие этапы:

- конвертация нуклеотид-специфических флуоресцентных сигналов в буквенный формат (FASTQ);
- выравнивание прочтений относительно референсного генома;
- поиск вариантов (variant calling);
- аннотация вариантов с помощью программы ANNOVAR (www.openbioinformatics.org/annovar/);
- приоритизация (фильтрация) данных.

Методика создания ДНК-библиотеки включала в себя 2 раунда гибридизации с последующей очисткой от олигонуклеотидов, ПЦР-амплификацию и валидацию обогащенной библиотеки ДНК.

Готовые библиотеки секвенировали на платформе MiSeq (Illumina) со средней глубиной покрытия не менее 50-70X. В процессе секвенирования было сгенерировано приблизительно 50–200 миллионов прочтений (ридов) на образец. Для постановки реакции секвенирования использовались 600мкл 12пкМ раствора ДНК-библиотеки и набор MiSeq V2 Reagent Kit (Illumina, USA).

Биоинформатическая обработка полученных данных

Конвертация данных флуоресценции в формат fastq была проведена при помощи программного обеспечения MiSeq Reporter; выравнивание (картирование) ридов выполняли относительно референсного генома (геном человека в редакции hg19). Для обработки результатов пользовались программными инструментами GATK v.2.6 [<http://www.broadinstitute.org/gatk/>] и Picard v.1.86 [<http://picard.sourceforge.net/>]. С их помощью объединялась информация, полученная в результате нескольких запусков секвенирования, производилась сортировка данных и идентификация генетических вариантов. Аннотация вариантов была выполнена с использованием открытого интернет-ресурса Annovar [<http://www.openbioinformatics.org/annovar/>]. В результате такой

обработки для каждого образца были получены файлы формата vcf со списками генетических вариантов. Для каждого варианта в файле такого формата имеется подробное его описание, включающее локализацию в геноме, референсную и альтернативную последовательности, эффекты, которые данный вариант может оказывать на структуру и функцию гена и т.д.

Далее с целью отбора патогенных мутаций проводилась приоритизация (фильтрация) биоинформатических данных. На первом этапе исключались варианты с плохим качеством секвенирования. Далее производился отбор полиморфизмов по популяционной частоте. Подразумевается, что наибольший интерес представляют мутации с высокой пенетрантностью, характеризующиеся относительно редкой встречаемостью в популяции. Таким образом, игнорировались синонимичные нуклеотидные замены и варианты с высокой популяционной частотой, т.е. превышающей 3% по данным базы «1000 Genomes». Далее данные сортировались по биологической значимости в соответствии с критериями ClinSig (Clinical significance on ClinVar SCV records): из дальнейшего анализа удалялись «непатогенные» (non-pathogenic), а также «вероятно непатогенные» (probable non-pathogenic) варианты. Конечной целью фильтрации являлось обнаружение транспирующих мутаций или миссенс-мутаций с доказанным (согласно данным ClinSig) эффектом в одном или нескольких из 338 известных генов ПИД.

Секвенирование по Сэнгеру

Учитывая, что данные высокопроизводительного секвенирования периодически содержат ошибки, связанные как с самим процессом секвенирования, так и с погрешностями обработки данных, предварительные выводы о возможности наличия артефактов делались на основании визуальной инспекции выявленных мутаций в геномном браузере Integrative Genomics Viewer (IGV) (<http://www.broadinstitute.org/igv/>). Признаками, позволяющими интерпретировать изменение нуклеотидной последовательности как ошибку, являлись: наличие дубликатов ПЦР-продуктов, присутствие варианта лишь в прочтениях в одну сторону; расположение мутации в конце ряда или в регионе с

большим количеством ошибок. Из 26 вариантов, проанализированных в геномном браузере, подтвердились 24 мутаций из 26 (92%). Два обнаруженных варианта (LRBA p.R2337X и IL10RB p.N138X) оказались артефактами высокопроизводительного секвенирования.

Все варианты, затрагивающие гены, описанные при моногенных ВЗК-подобных заболеваниях, а также два образца ДНК родителей одного ребенка были верифицированы секвенированием по Сэнгеру. Для этого на каждую позицию были подобраны и синтезированы праймеры. Образцы ДНК были подвергнуты ПЦР-амплификации; нуклеотидная последовательность полученных ПЦР-фрагментов анализировалась посредством капиллярного секвенирования. Перед реакцией производилась очистка продуктов ПЦР с помощью AxyPrep PCR Clean-up Kit. Секвенсная реакции проводилась в объеме 20 мкл при следующих условиях: 30 циклов 96°C 20 секунд/ 50°C 20 секунд/ 60°C 4 минуты на приборе BIS Thermocycler. Секвенирование проводилось на приборе CEQ 8000 Genetic Analysis System (Beckman Coulter).

Приложение 3

Клинические примеры (продолжение)

Клинический пример 4

Пациент К., 2008 г.р., поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ в возрасте 2 лет 8 месяцев с жалобами на кашицеобразный стул с непостоянной примесью крови, отставание в физическом развитии.

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, протекавшей с многоводием, 2 срочных оперативных родов. Масса тела при рождении 3800 г, длина тела 54 см. С рождения на смешанном вскармливании (докорм адаптированной молочной смесью). Перенесенные заболевания: рецидивирующие бронхиты, пневмония (6 месяцев), с 1 месяца – атопический дерматит. Наследственный анамнез: у старшего брата – язвенный колит, колэктомия в 2012 г., атопический дерматит, рецидивирующие респираторные инфекции.

Анамнез заболевания: с 6 месяцев после перенесенной пневмонии – жалобы на кашицеобразный стул до 4 раз в сутки с примесью слизи и непостоянно прожилок крови. Ребенок переведен на безлактозную диету без эффекта.

При поступлении в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ: состояние средней тяжести, физическое развитие низкое, дисгармоничное, дефицит массы тела I степени (рост 88,5 см, масса тела 11 кг). Кожные покровы бледно-розовые, сухие, выраженный периорбитальный дерматит, хейлит. Живот мягкий, безболезненный. Стул кашицеобразный, до 4 раз в день, непостоянно с прожилками крови.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлены анемия II степени (Hb 76-88 г/л), тромбоцитоз $532-570 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $20 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – сывороточное железо 3,1 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы; СРБ – 0,8 мг/дл (норма до 0,8 мг/дл), ANCA, ENA, антитела к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA) не обнаружены, антитела к тканевой

трансглутаминазе, глиадину IgA, IgG, сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM, IgG, IgE в пределах возрастной нормы. При гастроскопии патологии не выявлено, при илеоколоноскопии слизистая подвздошной кишки не изменена, слизистая толстой кишки на всем протяжении отечная с точечными эрозиями с геморрагическим компонентом, умеренная контактная кровоточивость, в биоптатах слизистой оболочки кишечника – субатрофический илеит, в препаратах толстой кишки – диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов с распространением на мышечную пластинку, деформация крипт, криптиты, крипт-абсцессы, эпителизирующиеся неполные эрозии, признаки предшествующих полных эрозий, тонкокишечная метаплазия эпителия многих крипт, в отдельных препаратах – явления васкулита. На основании имеющихся данных был диагностирован ЯК, тотальный, начата терапия аminosалицилатами (салофальк) без выраженного клинического эффекта – сохранение диареи с непостоянной примесью крови.

В октябре 2012 г. (4 года) в связи с сохранением минимальной клинической, лабораторной (повышение СРБ до 2,68 мг/дл, ускорение СОЭ до 24 мм/ч, лейкоцитоз $27,6 \times 10^9/\text{л}$) и эндоскопической активности (РРС – эрозивно-геморрагический проктосигмоидит) ЯК начата терапия преднизолоном 1 мг/кг/сутки (отменен в мае 2013 г.) в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг/сутки. Проведена рентгеноскопия ЖКТ с контрастным веществом (бар-ВИПС) – стенозов и сужений тонкой кишки не выявлено, терминальный отдел подвздошной кишки не изменен. На фоне проводимой терапии была достигнута кратковременная клиническая ремиссия язвенного колита, сохранялась эндоскопическая активность колита (кальпротектин от декабря 2013г. – 875 мкг/г), лабораторная активность (СРБ 2,17), доза азатиоприна увеличена до 2,2 мг/сутки, к терапии добавлен салофальк в дозе 100 мг/сутки без выраженного клинического эффекта – сохранялся кашицеобразный стул до 2-3 раз в сутки с непостоянной примесью крови.

При контрольном обследовании в октябре 2014 г. (6 лет 6 месяцев) обращали на себя внимание отставание в росте (рост 105 см, z-score=-2,7, масса

тела 17 кг), проявления атопического дерматита – сухость, шелушение кожи, мокнутие заушных складок, хейлит, ангулярный стоматит, кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, хронический кашель. При обследовании в анализах крови - анемия легкой степени (Hb 111 г/л), эозинофилия 6,9%, СОЭ 42 мм/ч, сывороточное железо 3,8 мкмоль/л, ДНК CMV в крови – 5,28 x 10³ копий/мл, ДНК EBV не обнаружено, кальпротектин 1324 мкг/г. РРС – язвенный проктосигмоидит. Виремия CMV купирована после курса валганцикловира. Учитывая отсутствие стойкой клинико-лабораторной ремиссии язвенного колита, сохранение высокой эндоскопической активности начата антицитокиновая терапия инфликсимабом (Ремикейд) по стандартной схеме в сочетании с азатиоприном с умеренным эффектом: сохранение минимальной клинической активности колита. Учитывая резистентное течение ЯК, атопический дерматит, рецидивирующие респираторные инфекции, а также аналогичную клиническую картину у сибса, у ребенка был заподозрен ПИД, для дальнейшего наблюдения и терапии ребенок был направлен в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В 2017 г. обоим братьям было проведено молекулярно-генетическое исследование – полноэкзомное секвенирование, по результатам которого была выявлена патогенная мутация - гомозиготная делеция гена CARMIL2/RLTPR, что позволило верифицировать ПИД – дефицит CARMIL2 (RLTPR).

На данном клиническом примере рассмотрено течение ПИД под маской резистентного к проводимой терапии ЯК у сибсов. Интересно, что с ВЗК-подобной клиникой протекало моногенное заболевание, для которого ранее не было описано сочетание с ВЗК.

Клинический пример 5

Пациент Ш., 2007 г.р., поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ в возрасте 2 лет 2 месяцев с жалобами на периодическую примесь крови и слизи в стуле, рецидивирующие язвенные стоматиты.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности, протекавшей физиологично, 1-х срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3800 г, длина тела 55 см. Грудное вскармливание до 1 года 2 месяцев. Перенесенные заболевания: рецидивирующая стрептодермия, панариций, частые ОРВИ, рецидивирующий кандидозный стоматит, эпителизация пупочной ранки в течение месяца. Наследственный анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: с 1 месяца – обильная примесь слизи в стуле, в копрограмме – лейкоциты 15-40 в поле зрения, получал биопрепараты без эффекта, в динамике - периодическая примесь прожилок крови в стуле, пустулезные высыпания на коже головы, шеи, верхних конечностей, рецидивирующий кандидоз ротовой полости, афтозный стоматит. Обследован в возрасте 7 месяцев: выявлено повышение сывороточного IgG 15,8 г/л (1,21- 6,34 г/л), IgM 2,3 (0,15-1,73 г/л), антитела к глиадину IgA, IgG – отрицательно. С 1 года 4 месяцев у ребенка сохранялась анемия I степени, зависящая от приема препаратов железа.

При поступлении в РДКБ состояние расценивалось как средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, на коже лица пятнисто-папулезные высыпания, единичные пустулы. Кандидозный стоматит. Физическое развитие высокое, гармоничное. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5 / +2,0 / с/3 от края реберной дуги, эластичная, безболезненная, край закруглен. Селезёнка + 2,0 см, плотноэластичная. Стул 1-2 раза в сутки, оформленный, без патологических примесей, перианальная область не изменена.

В лабораторных анализах выявлены: анемия (Hb 95-89 г/л), тромбоцитоз (580×10^9 /л), повышение АЛТ, АСТ в пределах 1,5 норм, альфа-амилазы (328-350), снижение сывороточного железа (5,5-3,1 мкмоль/л). Исключены вирусные гепатиты А, В, С, выявлены антитела к CMV IgG 182,4 МЕ/мл (0-15), IgM – отрицательно, выделена ДНК CMV (качественная реакция) в моче. Иммунограмма с определением дубль-негативных Т лимфоцитов, функциональная активность нейтрофилов (метод хемилюминисценции) – в пределах нормы. Сывороточные иммуноглобулины - IgA 6,67 мг/дл (23-190), IgG

1940 мг/дл (500-1300), IgM 90 мг/дл (50-199), IgE <5 мг/дл (норма), СРБ – 2,35 мг/дл (0-0,8), ANCA не обнаружены, антитела к двуспиральной ДНК 52 МЕ/мл (0-23). Учитывая хронический кандидоз слизистых, выполнен скрининг аутоиммунного полиэндокринного синдрома I типа (финская мутация гена AIRE не обнаружена), исключена недостаточность аденозиндеаминазы (ADA). По данным ЭГДС – патологии не выявлено, по данным илеоколоноскопии – слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки не изменена, в сигмовидной и прямой кишке – эрозии до 4 мм, псевдополипы. По данным биопсии – в тощей кишке – укорочение ворсинок, на поверхности ворсинок – «войлокообразные» скопления, характерные для кандидоза, в биоптатах толстой кишки – диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью гранулоцитов.

У ребенка был диагностирован ЯК левосторонний, начата терапия препаратами месалазина (салофальк) с эффектом – купирование крови в стуле. Учитывая наличие гепатоспленомегалии и данных инфекционного анамнеза нельзя было исключить ПИД.

При динамическом наблюдении салофальк был отменен в связи с непереносимостью препарата (тошнота, рвота), учитывая сохраняющуюся клиническую активность колита с января 2011 г. была начата терапия преднизолоном в сочетании с азатиоприном, на фоне которой в апреле 2011 г. была достигнута эндоскопическая ремиссия колита. С июля 2011 г., после отмены преднизолона отмечалось возобновление эпизодов кашицеобразного стула, кальпротектин от января 2012 г. – 600 мкг/г, к терапии был добавлен преднизолон 5 мг в сутки. На фоне проводимой терапии сохранялись проявления кандидозного стоматита, в 2012 г. имела место язвенная пиодермия с локализацией в области левого локтя.

В динамике у ребенка имели место персистирующая виремия EBV (3500-2990 копий/мл), положительная проба Кумбса, нарастание титра антител к двуспиральной ДНК (до 113 Ед/мл), увеличение фракции дубль-негативных Т лимфоцитов в иммунограмме до 5% (2012 г.), таким образом в 2012 г. с целью

исключения аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома и дальнейшего лечения ребенок был переведен отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В 2014 г. по результатам молекулярно-генетического исследования – панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» - у данного ребенка был верифицирован диагноз ПИД – дефект STAT1 (p.K388R). В 2018 г. ребенку была проведена аллогенная ТГСК.

Приведенный пример иллюстрирует нетяжелое течения колита в рамках моногенного заболевания, что идет вразрез с представлением о течении ВЗК в рамках моногенного заболевания. На примере клинического случая можно увидеть, что диагноз ПИД данному ребенку был поставлен уже в первую госпитализацию, однако верификация нозологической формы была затруднена, учитывая полиморфность клинической картины (хронический кандидоз, рецидивирующие ОРВИ, колит, лимфопролиферация). Прогресс молекулярно-генетической диагностики позволил провести верификацию диагноза.

Клинический пример 6

Пациентка П, 2017 г.р., поступила в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ в возрасте 12 месяцев с жалобами на отставание в весе и психомоторном развитии, немотивированные подъемы температуры, рвоту на прием твердой пищи.

Анамнез жизни: ребенок от 5 беременности (1 – мальчик, 15 лет здоров; 2,3 беременности – замершие на сроке 8 и 16 недель соответственно, 4 беременность - девочка, 8 лет, здорова), протекавшей с угрозой прерывания на всем сроке, III экстренных оперативных родов на сроке 38 недель. Масса при рождении 2900 г, рост 51 см. С рождения на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью. Моторное развитие с задержкой: не стоит, не ходит, не ползает. Перенесенные заболевания: геморрагическая болезнь новорожденных, пневмония (в возрасте 10 суток, 5 месяцев), пиелонефрит, лимфаденит,

врожденные спайки брюшной полости. Наследственный анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: в возрасте 10 суток (ноябрь 2017 года) - фебрильная лихорадка, при обследовании диагностирована правосторонняя пневмония, проведена комбинированная антибактериальная терапия. Во время госпитализации у ребенка отмечалось увеличение объема живота, отказ от еды, потеря в весе, диагностирована низкая тонкокишечная непроходимость. 13.12.2017 года - лапаротомия, ревизия органов брюшной полости: врожденные спайки брюшной полости, осложненные изолированным заворотом тощей кишки на 270 градусов, разделение спаек от 13.12.2017. В лабораторных анализах имели место анемия (минимально Hb 85 г/л), гипогликемия (2,52-2,78 ммоль/л), электролитные нарушения. В динамике появились жалобы на примесь слизи и прожилок крови в стуле с постепенным увеличением количества крови в стуле. С января 2018 г. – жалобы на кашицеобразный стул до 15-20 раз в сутки. Обследована в феврале 2018 г. (3 месяца): вес 4350 г, печень + 4 см из-под реберной дуги. В лабораторных анализах: Hb 75-123 г/л, эритроциты $2,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $11,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $100-86-112-57 \times 10^9/л$. Агрегация тромбоцитов с АДФ и коллагеном 10,2/4,9% (N 50-80%). Биохимический анализ крови: АСТ 71,6, АЛТ 84,8, ЛДГ 288, ГГТ 127, сывороточный IgE 1075,6 МЕ/мл. По данным УЗИ – гепатомегалия, по данным ЭГДС - множественные эрозии желудка до 1-2 мм. С февраля 2018 г. ребенок находился на постоянной терапии ингибиторами протонной помпы. В динамике имели место периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр, купирующиеся антипиретиками. Макроскопически кровь в стуле не определялась с 4 месяцев. В последующем появились жалобы на сниженный аппетит, задержку физического развития, рвоту при попытке введения прикорма. В лабораторных анализах сохранялась анемия (минимальное снижение гемоглобина до 62 г/л в июне, августе 2018 г.). При контрольном обследовании в сентябре 2018 г. выявлено ускорение СОЭ до 56 мм/ч, повышение СРБ до 149 г/л (норма до 10), прокальцитонина до 3,19 нг/мл (до 0,1), антитела к сахаромикетам IgG 30,6 МЕ/мл (до 10), IgM – норма. При контроле ЭГДС – множественные эрозии желудка. Миелограмма от сентября 2018 г. – признаки дисэритропоэза.

Ребенок поступил в отделение гастроэнтерологии ФГБУ РДКБ в состоянии средней тяжести, на себя обращало внимание выраженное отставание в физическом развитии (рост 62 см, масса тела 6400 г), моторном развитии (не ползает, не ходит, не встает), гепатоспленомегалия (печень +6.0+2.0+в/3, плотно-эластичная, безболезненная, селезенка +2.0, плотно-эластичная, безболезненная), стул мягкий 1-2 раза в сутки с примесью слизи.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлена анемия II степени (Hb 82г/л) с ретикулоцитозом 3,4-7%, тромбоцитоз $560 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $11,1-18 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 49-41 мм/ч. В биохимическом анализе крови: гиперпротеинемия 85 г/л, сывороточное железо 7,5 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы. Иммунограмма (скрининг) в пределах нормальных значений, сывороточные иммуноглобулины IgA 72,4 мг/дл (10-91), IgG 2230 мг/дл (300-1000), IgM 89,8 мг/дл (30-145), IgE 994 мг/дл (0-15), СРБ 2,74 мг/дл (0-0,5). ДНК CMV, EBV, HHV6 типа в крови не обнаружена. Фекальный кальпротектин 1054 мкг/г.

По данным УЗИ органов брюшной печень увеличена, переднезадний размер правой доли 93 мм, левой доли 48 мм, воротная вена 5 мм, паренхима обычной эхогенности, спленомегалия 67x29 мм, обычной эхогенности. Непрямая эластометрия печени – стадия фиброза F3 по METAVIR. По данным ЭГДС – эрозий, язв нет, биопсия слизистой оболочки желудка и тощей кишки – морфологическая картина умеренно выраженного активного хронического гастрита, умеренно выраженного неактивного еюнита с пограничным количеством межэпителиальных лимфоцитов, ворсины высокие, пальцевидные. По данным колоноскопии (осмотр до селезеночного угла) деформация просвета толстой кишки, эрозий, язв нет. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки – диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация от слабой до умеренной с примесью эозинофилов. По данным КТ органов брюшной полости выявлены мультинодулярные контрастопозитивные мягкотканые субстраты в области почечных ножек с 2 сторон паракавально и парааортально, однако по данным сцинтиграфии метайодбензилгуанидином (^{123}I - МЙБГ) и однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), очагов патологического накопления МЙБГ не выявлено, данных за нейробластому не получено.

За период наблюдения в отделении гастроэнтерологии у ребенка трижды отмечались немотивированные подъемы температуры до фебрильных цифр, 15.12.2018 имело место резкое ухудшение состояния - падение гемоглобина минимально до 57 г/л, требовавшая гемотрансфузии, тромбоцитопения $84 \cdot 10^9/\text{л}$, нарастание СОЭ до 131 мм/ч, повышение ЛДГ до 1370 ЕД/л, триглицеридов до 3,3 ммоль/л. Учитывая данные анамнеза, проведенного обследования дифференциальный диагноз проводился между первичным иммунодефицитом, гемофагоцитозом, болезнями накопления, лимфопролиферативными и онкогематологическими заболеваниями. Высокие показатели фекального кальпротектина, несмотря на отсутствие изменений в левых отделах толстой кишки, не позволяли исключить моногенное ВЗК-подобное заболевание.

Учитывая подозрение на наследственное заболевание обмена веществ у данного ребенка, был взят скрининг методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС), выявивший повышенное содержания мевалоновой кислоты в моче. По результатам секвенирования гена MVK методом прямого автоматического секвенирования, выявившего ранее не описанную вероятно патогенную мутацию p.A28T в гетерозиготном состоянии в сочетании с патогенной гетерозиготной делецией p.T159Cfs*9, у данной пациентки был диагностирован ПИД (аутовоспалительный синдром) – дефицит мевалонаткиназы. Для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок был переведен в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ.

Данный клинический случай демонстрирует, насколько сложным может быть диагностический поиск при моногенном ВЗК-подобном заболевании. Несмотря на симптомы, характерные для ПИД (отягощенный инфекционный анамнез, гепатоспленомегалия, задержка физического развития), стандартное иммунологическое обследование не позволило диагностировать ПИД. Таким

образом, полиморфность клинических симптомов у детей с ВЗК-подобной клинической картиной является показанием к исследованию панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» с целью ранней диагностики и верификации формы ПИД.