

Щиголева Анастасия Евгеньевна

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Шумилов Петр Валентинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Потапов Александр Сергеевич

главный научный сотрудник Лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

доктор медицинских наук, доцент

Федулова Эльвира Николаевна

профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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; Muisé 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

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 клинико-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 X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (XLP2). В исследовании продемонстрировано, что все ПИД, манифестировавшие с ВЗК-подобной клиникой, за исключением XLP2, имелиотягощенный 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.

Продemonстрировано, 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 наличие отягощенного 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 XLR2.
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.б. - 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 источников, из которых 7 отечественных и 321 зарубежный.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование являлось ретроспективно-проспективным когортным моноцентровым 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. Группу исследования составили 135 детей с манифестацией ВЗК до 6 лет включительно (82 мальчика и 53 девочки), группу сравнения - 128 детей (58 мальчиков и 70 девочек) с манифестацией ВЗК после 6 лет (97 детей с ЯК и 31 ребенок с БК), наблюдавшихся в РДКБ не менее 1 года. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, информированное согласие получено от всех пациентов или их законных представителей. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Всем детям было проведено стандартное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, оценку физического развития, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование СРБ, исследование сывороточных иммуноглобулинов (240 детей), кальпротектина (156 детей), антинейтрофильных антител (ANCA) (210 детей), гастроскопию и илеоколоноскопию с поэтажной биопсией. Для оценки активности ЯК и БК использовались стандартные индексы: Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) и Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI). 60 детям с началом ВЗК до 6 лет проведено генетическое исследование - панель «Первичные иммунодефициты» методом секвенирования нового поколения на базе лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. При выявлении мутаций проводились функциональные исследования методом проточной цитометрии на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ: 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).

Сравнение групп производилось 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, для количественных показателей использовались метод Манна-Уитни и метод Краскела-Уоллиса; для качественных показателей - метод χ^2 -квадрат и 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.

Результаты исследования и их обсуждение

Группу исследования составили 135 детей с манифестацией ВЗК в возрасте до 6 лет включительно, 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). Медиана возраста начала заболевания в группе исследования составила 2,6 [2; 3] лет, начало заболевания до 1 месяца наблюдалось в 2% (3) случаев, в возрасте до 2 лет - в 33% (45) случаев; в возрасте от 2 до 6 лет - в 64% (87) случаев.

Мы проанализировали частоту изучаемых нозологий в группе исследования в зависимости от возраста манифестации (Рисунок 1).

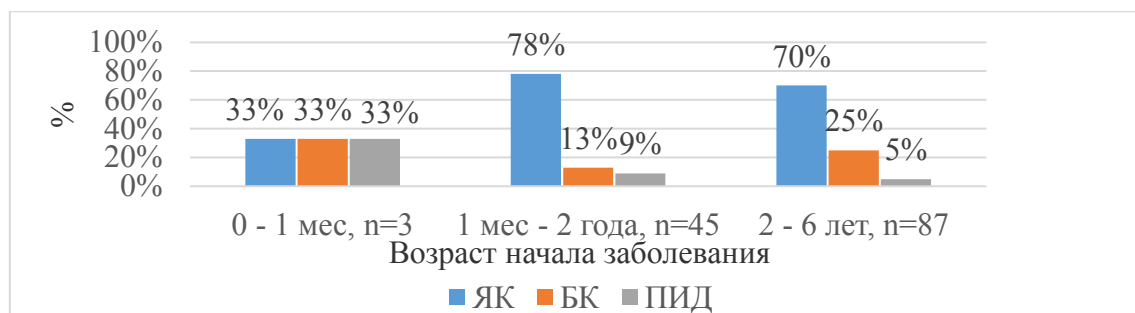


Рисунок 1. Структура нозологий в зависимости от возраста манифестации заболевания у детей группы исследования (n=135).

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], ($p < 0,05$). В ходе катамнестического 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 ($p = 0,042$).

Нами были проанализированы данные инфекционного анамнеза обследованных детей (Таблица 1).

Таблица 1. Частота инфекций 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%)

* $p = 0,007$

Отягощенный инфекционный анамнез был характерен для ПИД (Uhlrig H. et al., 2014, Lega S. et al., 2020). Сочетание ВЗК с аутоиммунным заболеванием статистически значимо чаще наблюдалось в группе исследования – у 10 детей (7,9%), чем в группе сравнения – у 1 ребенка (0,8%), ($p = 0,01$). Частота аутоиммунных и аллергических заболеваний в группе ПИД не отличалась от группы детей с очень ранним началом ВЗК ($p > 0,05$).

Особенности ЯК с очень ранним началом

Клиническая картина при ЯК с очень ранним началом была схожа в обеих группах (Таблица 2).

Таблица 2. 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%)
Диарея	75 (78%)	78(80%)
Боль в животе	50 (52%)	62(64%)
Ночные дефекации	14 (15%)	15 (15%)
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%)
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%)
Гепатомегалия*	14 (15%)	4 (4%)
Спленомегалия	6 (6%)	1 (1%)

* $p<0,05$

Основные клинические симптомы ЯК с очень ранним началом включали кровь в стуле (93%), диарею (78%) и боли в животе (52%) (Oliva-Hemker M. et al., 2015, Bequet E. et al., 2017). В отличие от данных Aloï M. et al. (2014) в нашем исследовании для ЯК с очень ранним началом была характерна низкая активность заболевания в дебюте (Рисунок 2).

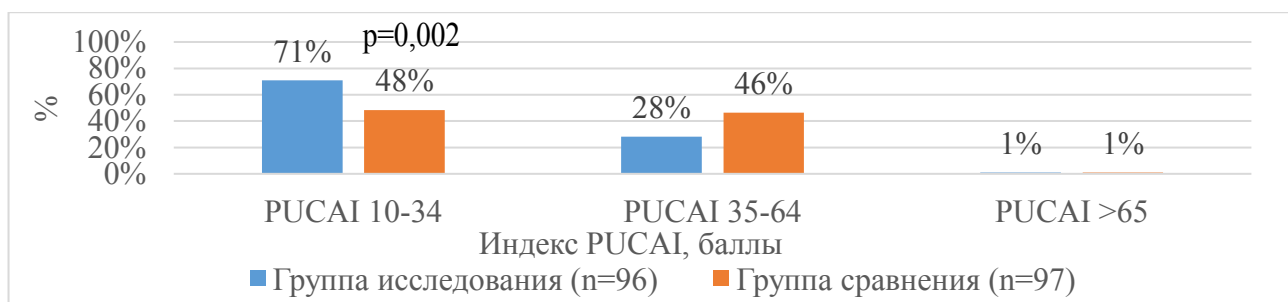


Рисунок 2. Активность ЯК в дебюте заболевания в зависимости от возраста манифестации

Мы сравнили данные лабораторных анализов у детей с очень ранним началом ЯК и началом ЯК после 6 лет (Таблица 3)

Таблица 3. Лабораторные показатели у детей с ЯК, Me [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, $\times 10^9/\text{л}$	11,05 [9,3; 12,2]	7,7 [7,2; 8,4]	$p<0,001$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,8 [4,4; 5,3]	4 [3,4; 4,7]	$p=0,03$
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,236 [0,177; 0,315]	0,216 [0,146; 0,260]	$p=0,721$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	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 с очень ранней манифестацией ЯК были характерны более низкие цифры гемоглобина, как и в исследовании Oliva-Hemker M. et al. (2014), более высокий уровень лейкоцитов и тромбоцитов. Частота анемии в группе исследования была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (48% и 30% случаев соответственно), ($p<0,05$). Каждый пятый пациент группы исследования (20%) наблюдался по поводу железодефицитной анемии, в группе сравнения – каждый пятидесятый пациент (2%) ($p<0,0001$). Показатели биохимического анализа крови значимо не различались между группами. Уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM достоверно не различался между группами. Наиболее часто в группе исследования наблюдалось повышение концентрации сывороточного IgG (32%), реже повышался уровень IgA (18%), уровень IgM оставался в пределах нормы у большинства детей. ANCA выявлялись только у трети обследованных детей обеих групп, в отличие от ранее опубликованных данных (Birimberg-Schwartz L. et al, 2014). Исследование фекального кальпротектина оказалось высоко информативным, в обеих группах в 81% случаев уровень его превышал 150 мкг/г. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные (Levine et al., 2014, Holtman et al., 2016).

В нашем исследовании, как и в исследовании Aloï M. et al. (2014), у детей с очень ранним началом ЯК статистически значимо чаще наблюдалось тотальное поражение толстой кишки (84%), чем в группе сравнения (62%), ($p=0,001$) (Рисунок 3).



Рисунок 3. Протяженность поражения у детей с ЯК в зависимости от возраста манифестации

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. Эндоскопическая картина 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%), что соответствует данным литературы (Oliva-Hemker M. et al., 2015; Hummel T. et al, 2012; Kovacs M. et al., 2012). Единственным статистически значимым отличием гистологической картины при очень раннем начале ЯК являлась более высокая частота эрозий в группе исследования (40%), основные гистологические признаки представлены в Таблице 4.

Таблица 4. 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%)
Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки	32 (33%)	33 (34%)
Панетоклеточная метаплазия	18 (19%)	26 (27%)

* $p = 0,005$

Эозинофильная инфильтрация в нашем исследовании наблюдалась достаточно часто в обеих группах. В литературе эозинофильная инфильтрация рассматривается как характерная черта ВЗК с очень ранним началом (Cannioto Z. Et al., 2009, Conrad M., 2019, Crowley E., 2020). Дети с очень ранним началом ЯК реже достигали ремиссии на фоне индукционной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК): только в 56% случаев, а в группе сравнения - в 71% случаев ($p = 0,036$). Частота применения глюкокортикостероидов (ГКС) не различалась между группами: их получало 67 (70%) детей группы исследования и 57 (59%) детей группы сравнения ($p = 0,133$). Гормонорезистентность наблюдалась в 6% случаев в группе исследования, в группе сравнения - в 7% случаев, гормонозависимость - в 60% и 70% случаев соответственно. Процент гормонозависимости был выше, чем в ранее опубликованных данных (43-45%) (Tung J. et al., 2006, Jakobsen C. et al., 2011). В нашем исследовании азатиоприн назначался в 76% случаев как в группе исследования, так и в группе сравнения, в отличие от данных литературы, где

азатиоприн преимущественно назначался детям с очень ранним началом ЯК (Oliva-Hemker M. et al., 2014, Kelsen J. et al., 2019). Биологическая терапия применялась у трети детей обеих групп (27%). Основной группой препаратов были ингибиторы фактора некроза опухоли α (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 (Kelsen J. et al., 2014, Bramuzzo M., 2019, Takeuchi I., 2020): был высок процент немедленных инфузионных реакций (треть детей, $p=0,015$), всем детям требовалась оптимизация режима введения препарата, бесстероидная ремиссия через 1 год сохранялась в 35,7% случаев. В целом, оптимизация режима введения инфликсимаба требовалась в половине случаев в обеих группах, но переход на адалимумаб в группе исследования происходил статистически значимо чаще - в 35% случаев, в группе сравнения - в 2% случаев ($p=0,018$), что было связано как с потерей ответа на инфликсимаб, так и с нежелательными реакциями. В группе исследования 6 детям (23%), получавшим биологическую терапию, была проведена тотальная колэктомия, в группе - 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%) ($p=0,01$). Одновременно в группе исследования статистически значимо чаще достигалась глубокая ремиссия колита - в 51% случаев (49 детей), чем в группе сравнения - в 35% случаев (34 детей), ($p=0,03$).

Особенности клинической картины БК с очень ранним началом

Большинство детей обеих групп имели низкую активность БК на момент госпитализации в РДКБ (Рисунок 4).

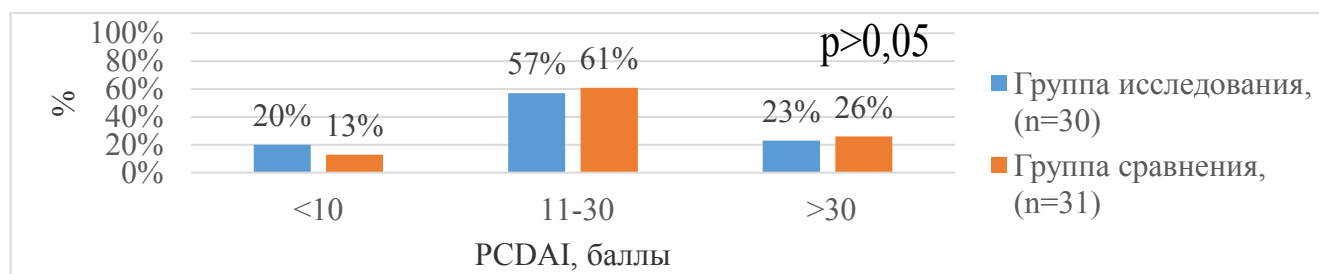


Рисунок 4. Активность БК на момент госпитализации в РДКБ

Мы сравнили клинические проявления БК у детей исследуемых групп (Таблица 5).

Таблица 5. 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%)
Боли в животе*	16 (53%)	27 (87%)
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%)
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%)

* $p < 0,05$

Для БК с очень ранним началом, как и в литературе (Ledder O. et al., 2014, Bequet E. et al, 2017), в первую очередь была характерна кровь в стуле, а для БК с началом после 6 лет - боли в животе. Показатели физического развития у детей с БК достоверно не различались между группами.

Характер течения БК достоверно не различался между группами, в обеих группах преобладала нестенозирующая и непенетрирующая форма БК (B1), что соответствовало данным Bequet E. et al. (2017). Формирование внутрибрюшного инфильтрата не наблюдалось в группе исследования, в группе сравнения - у 5 (16%) детей. В лабораторных анализах 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, $p = 0,04$). Сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM, IgG были исследованы у всех детей с БК. Уровень сывороточного IgG статистически значимо чаще был повышен у детей группы исследования ($p = 0,004$). Остальные лабораторные показатели были сопоставимы в обеих группах. ANCA были исследованы у большинства детей обеих групп (77% и 84% соответственно), положительный результат наблюдался в 13% случаев в группе

исследования и в 14% случаев в группе сравнения ($p=0,117$). Медиана уровня фекального кальпротектина в группе исследования составила 894 мкг/г [567;944], а в группе сравнения 827 мкг/г [312;1023] ($p=0,882$).

Для БК с очень ранним началом при первичном обследовании было характерно изолированное поражение толстой кишки (L2), $p=0,037$, достоверно реже встречалось изолированное поражение илеоцекальной области (L1), $p=0,022$ (Рисунок 5). Остальные локализации встречались с сопоставимой частотой в обеих группах, $p>0,05$.

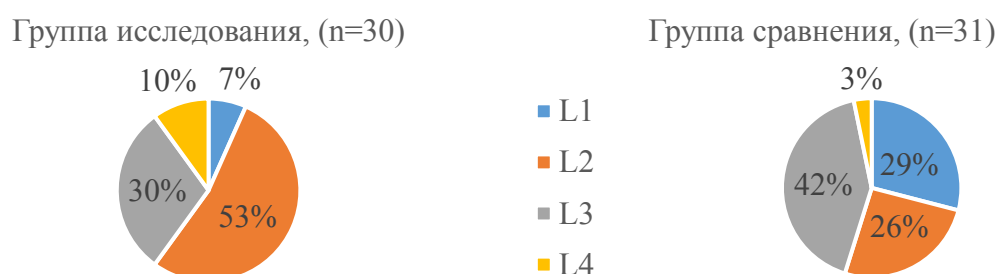


Рисунок 5. Локализация БК в зависимости от возраста манифестации: L1 – терминальный илеит, L2 – колит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов ЖКТ.

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 - у 2 из 8 детей ($p=0,212$).

Мы проанализировали эндоскопическую картину у детей с БК (Таблица 6).

Таблица 6. 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%)

* $p=0,022$

Формирование стеноза терминального отдела подвздошной кишки не было характерно для детей группы исследования, в группе сравнения наблюдалось у 7 (23%) детей, $p=0,012$.

Основные гистологические характеристики БК у детей представлены в Таблице 7.

Таблица 7. 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%)
Эпителиоидные безнекротические гранулемы	7 (23%)	14 (45%)
Крипититы	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%)
Гиперплазия GALT*	8 (27%)	2 (6%)

* $p<0,05$

У детей с очень ранним началом БК статистически значимо чаще наблюдался непрерывный характер воспалительного инфильтрата ($p=0,0004$), статистически значимо реже – фибротические изменения ($p=0,04$). Эпителиоидные гранулемы в группе исследования обнаруживались менее, чем в трети случаев.

Первой линией индукционной терапии в обеих группах являлись ГКС (Рисунок 6).

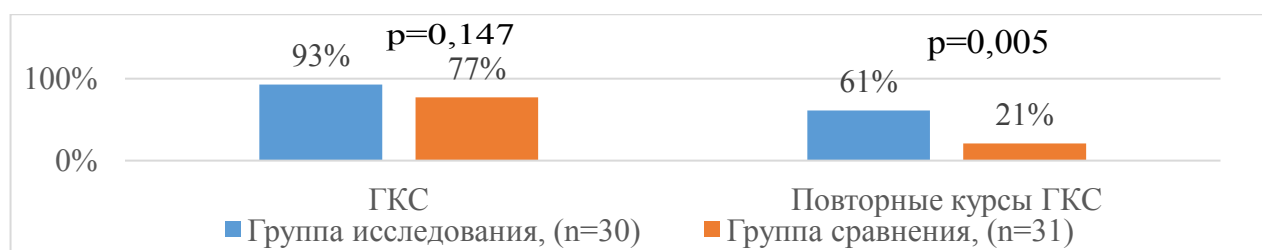


Рисунок 6. Применение ГКС у детей с БК

Повторное назначение ГКС статистически значимо чаще происходило в группе исследования. Особенности ответа на ГКС представлены на Рисунке 7.

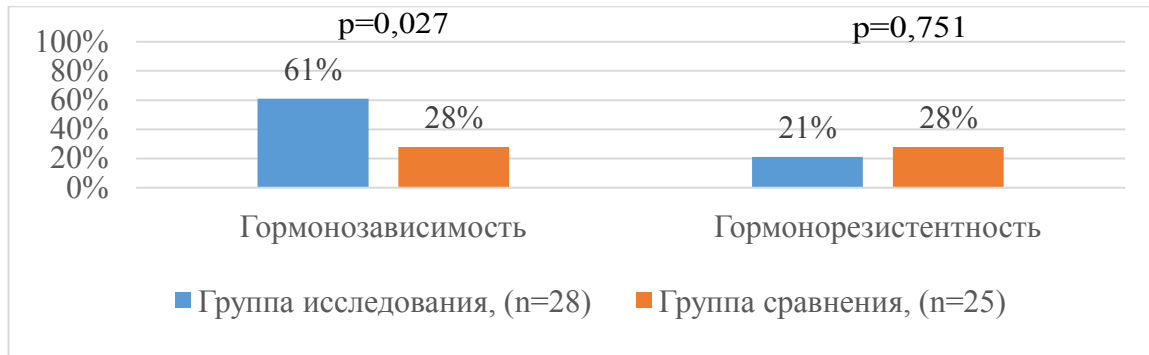


Рисунок 7. Частота гормонозависимости и гормонорезистентности у детей с БК

Гормонозависимость статистически значимо чаще развивалась у детей группы исследования, 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. Ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) получали 23 (77%) ребенка группы исследования, из них 2 ребенка - в возрасте до 6 лет по решению врачебной комиссии. 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, ($p=0,425$). У детей с очень ранним началом БК ингибиторы ФНО статистически значимо чаще назначались после повторных курсов ГКС ($p=0,004$). Препаратом первой линии, был инфликсимаб. Интенсификация режима введения ингибитора ФНО в группе исследования требовалась в 43% случаев (10 детей), в группе сравнения – в 44% случаев (11 детей) ($p=1$). Переход с инфликсимаба на адалимумаб в группе исследования происходил 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). Сегментарная резекция в пределах пораженных тканей была проведена 6 (20%) детям группы исследования и 9 (29%) детям группы сравнения ($p=0,554$). 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 ($p=0,238$). 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 ($p=0,031$).

Как для ЯК, так и для БК с очень ранним началом, характерно тотальное поражение толстой кишки, что затрудняет их дифференциальную диагностику. 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

Клиническая характеристика детей с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями

Моногенное ВЗК-подобное заболевание (ПИД) в ходе исследования было диагностировано у 9 детей (6,7%), что соответствует последним литературным данным – 7,8% (Crowley E. et al., 2020). У 3 детей был диагностирован X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (XLP2), у 2 детей (сибсы) – 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 ПИД варьировал от 0 до 5 лет, медиана составляла 1,8 лет. Клиническая картина у детей с ПИД была аналогична таковой при очень раннем начале ВЗК: диарея (8 детей), кровь в стуле (7 детей), боли в животе (6 детей). Периаанальное поражение было характерно для детей с XLP2 и дефицитом рецептора ИЛ-10. Из внекишечных проявлений наиболее часто наблюдались лихорадка (5 детей), потеря веса (4 ребенка), рецидивирующий афтозный стоматит (3 ребенка). Все дети с ПИД, кроме детей с XLP2 имели характерные особенности (Таблица 8).

Таблица 8. 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%
Периаанальное поражение	44,4%
Лимфоаденопатия	33,3%

При поступлении 5 детей с ПИД имели ЯК-подобную клинику, 4 ребенка – БК-подобную клинику. При эндоскопическом и гистологическом исследовании у детей с моногенным ВЗК-подобным заболеванием не было выявлено значимых отличий от полигенных ВЗК. Характерной особенностью ПИД являлась эскалация тяжести колита при катamnестическом наблюдении и резистентность к стандартной терапии ВЗК. Стойкая клиническая ремиссия заболевания не

достигалась ни у одного из детей, получавших стандартную терапию ВЗК. 2 ребенка с ПИД на этапе диагностического поиска потребовали проведения тотальной колэктомии, 1 пациент умер на этапе подготовки к ТГСК.

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

Диагноз ПИД у всех детей был верифицирован по результатам молекулярно-генетического исследования (Рисунок 8). Все дети с мутациями в гене *XIAP* имели сниженную экспрессию белка XIAP Т- NK-лимфоцитами по данным функционального исследования.



Рисунок 8. Генетические исследования у детей с очень ранним началом ВЗК

Панель таргетного секвенирования «ПИД» была выполнена 60 детям с очень ранним началом ВЗК. По результатам у 1 мальчика с БК с перианальным поражением и отсутствием других симптомов ПИД, был диагностирован ПИД – XLP2, у ребенка с очень ранним началом ЯК и главно-кожным альбинизмом был диагностирован синдром Германского-Пудлака 1 типа, верифицированный с помощью функционального исследования – снижения количества плотных гранул тромбоцитов и их дегрануляции по данным проточной цитометрии. Также по результатам панели «ПИД» у 15 детей с очень ранним началом ВЗК были выявлены гетерозиготные варианты гена *MEFV*, клиническое значение которых неизвестно. В литературе описаны случаи раннего начала ВЗК у детей с мутациями в гене *MEFV* (Asakura K. Et al., 2018, Saito D., 2019). У 2 детей с БК был выявлен полиморфизм гена *NOD2* (R471C), для которого раньше не было описано ассоциации с БК. Моногенные ВЗК-подобные заболевания являются редкими заболеваниями и рутинное применение панели «ПИД» у детей с очень ранним началом ВЗК нецелесообразно.

ввиду низкой диагностической ценности (1,7%). При наличии характерных симптомов ПИД (Таблица 8) панель «ПИД» является оптимальным методом диагностики, т.к. позволяет сократить срок диагноза, предотвратить развитие осложнений и избежать назначения потенциально неэффективной терапии. Эффективным методом скрининга XLP2, является определение экспрессии белка XIAP Т-лимфоцитами и NK-клетками методом проточной цитометрии. Основываясь на полученных в исследовании результатах, был разработан алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом (Рисунок 9).

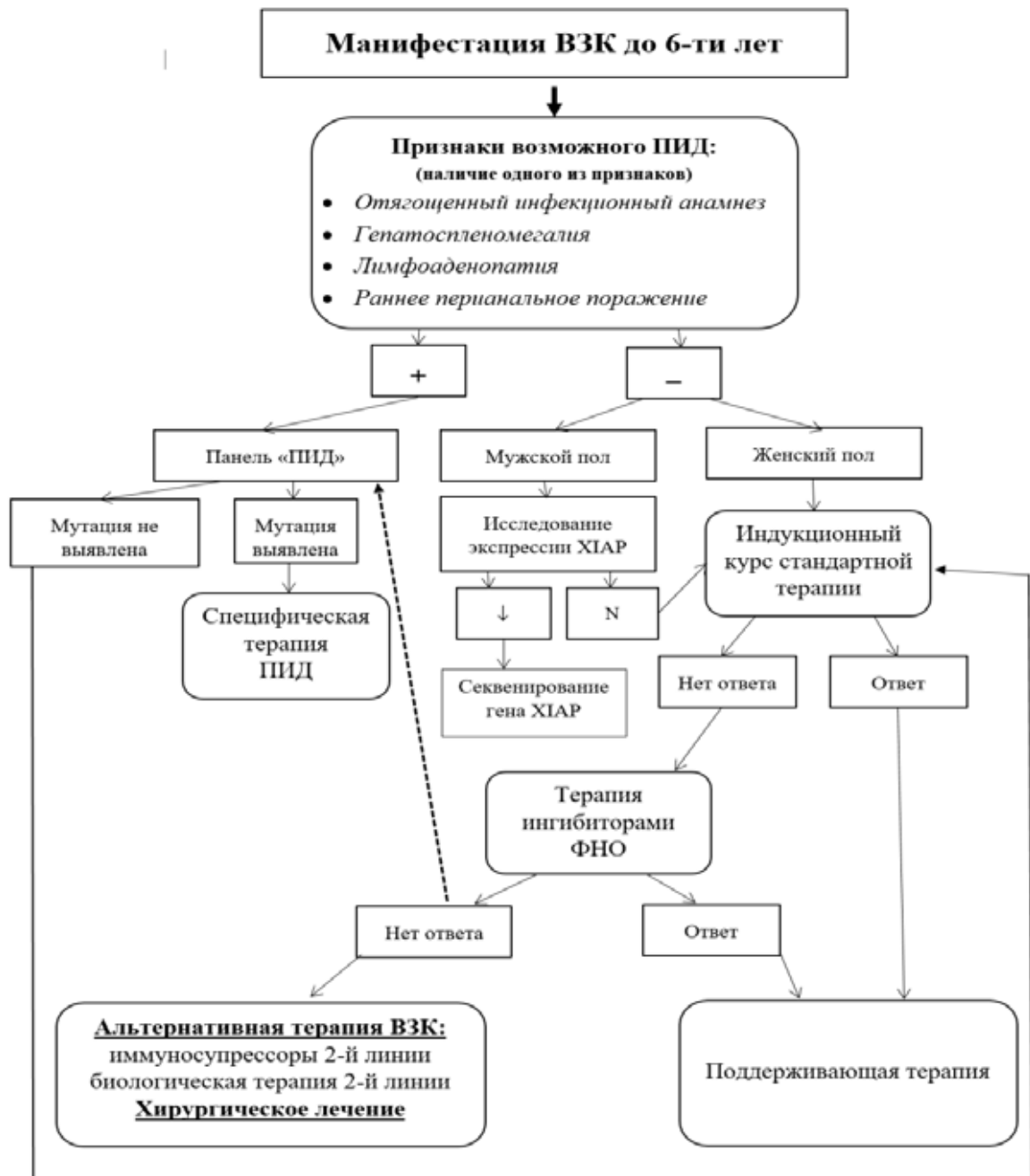


Рисунок 9. Алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом и моногенных ВЗК-подобных заболеваний

ВЫВОДЫ

1. В структуре воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом у исследуемой группы 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 T- 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.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Щиголева, А.Е.** Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / А.Е. Щиголева, П.В. Шумилов, А.П. Шумилов // **Педиатрия**. – 2018. – Т. 97. -№6. – С. 141–146.
2. **Щиголева, А.Е.** Первичный иммунодефицит под маской болезни Крона с инфантильным началом / А.Е. Щиголева, Я.П. Сулавко, П.В. Шумилов // **Педиатрия** – 2019. – Т. 98. - №2. – С. 252-255.
3. **Shchigoleva, A.** Very-Early-Onset inflammatory bowel disease: Russian single centre experience / A. Shchigoleva, Shumilov P // **Journal of Crohn's and Colitis**. – 2020. - Vol. 14. – Suppl.1. – P. 224.
4. **Щиголева, А.Е.** Роль таргетного секвенирования в диагностике воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом / А.Е. Щиголева, П.В. Шумилов, Е.Н. Суспицын // **Вопросы детской диетологии**. – 2020. – Т. 18. - №1. – С. 28–34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

PCDAI – Pediatric Crohn's disease activity index – Педиатрический индекс активности БК

PUCAI – Pediatric ulcerative colitis activity index – Педиатрический индекс активности ЯК

XLRP2 – X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НК – неклассифицируемый колит

ПИД – первичный иммунодефицит

ФНО – фактор некроза опухоли

ЯК – язвенный колит