ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Щукина Оксана Борисовна

«ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ БОЛЕЗНИ КРОНА»

14.01.04 — внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук

профессор А. Ю. БАРАНОВСКИЙ

Санкт-Петербург, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ....4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1. Определение болезни Крона. МКБ Х. Венская и Монреальская классификации, их достоинства и несовершенство. Эпидемиология. Некоторые вопросы патогенеза....13
1.2. Естественное течение болезни Крона и влияющие на него факторы.... 23
1.3. Диагностика и дифференциальная диагностика клинических форм болезни Крона....27
1.4. Вопросы прогрессирования болезни Крона. Проблемы контроля активности заболевания....38
1.5. Влияние базисной терапии на клинические исходы и прогрессирование болезни Крона. Показания к хирургическому лечению....47
1.6. Клинические исходы и прогноз болезни Крона 49
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ 66
2.1. Характеристика больных....66
2.2. Методы исследования....69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 91
3.1. Анализ сроков постановки диагноза....91
3.2. Анализ данных анамнеза....93
3.3. Анализ клинической картины....97
3.4. Результаты лабораторных исследований 105
3.5. Результаты серологического исследования 114
3.6. Результаты генетического исследования 116
3.7. Результаты морфологических исследований....120
3.8. Результаты эндоскопических исследований....122
3.9. Результаты других визуализирующих методов исследования 140
3.10. Результаты магнитно-резонансной энтерографии 145

3.11. Результаты влияния базисной терапии на клинические исходы и прогрессирование болезни Крона 163
3.12. Результаты определения показаний к хирургическому лечению болезни Крона 190
3.13. Прогнозирование течения болезни Крона 193
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 227
4.1. Анализ и обсуждение демографических и анамнестических данных 227
4.2. Анализ и обсуждение клинической картины 231
4.3. Анализ и обсуждение результатов лабораторных исследований 238
4.4. Анализ и обсуждение результатов серологического исследования 249
4.5. Анализ и обсуждение результатов генетического исследования 252
4.6. Анализ и обсуждение результатов морфологического исследования 258
4.7. Анализ и обсуждение инструментальных методов исследования 260
4.8. Анализ и обсуждение данных магнитно-резонансной энтерографии 276
4.9. Анализ влияния базисной терапии на клинические исходы. Обсуждение показаний к хирургическому лечению 291
4.10. Анализ и обсуждение прогноза клинических исходов и прогрессирования болезни Крона 308
4.11. Анализ и обсуждение прогноза потребности в хирургическом лечении болезни Крона 316
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 323
ВЫВОДЫ 328
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 331
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 333
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 336
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ 381
ПРИЛОЖЕНИЕ 385

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) является одним из двух основных типов хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) неизвестной этиологии [47]. Распространенность БК варьирует, при этом в Европе самые высокие показатели составляют до 322 случаев на 100 000 жителей [331]. Наблюдается повсеместный рост заболеваемости от 1,2 до 23,3% [331].

Болезнь поражает лиц преимущественно молодого и среднего возраста. Этот факт наряду с неизлечимостью и прогрессирующим характером течения с формированием осложнений, требующих повторных хирургических вмешательств, приводит к пожизненному снижению качества жизни пациента, его близких и повышает нагрузку на систему здравоохранения в целом. Кроме того, маловероятно понимание точного патогенеза болезни в ближайшем будущем [478]. Следовательно, вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и подходов к лечению заболевания будут основываться на имеющихся фактических знаниях [186].

В соответствии с Монреальской классификацией выделяют воспалительную, стриктурирующую и пенетрирующую форму БК [464]. В свою очередь, пенетрирующая форма заболевания предполагает возможность существования у одного больного пенетрирующих и фибростенотических осложнений, что важно учитывать клиницисту для определения лечебных подходов, в том числе решения вопроса о хирургическом лечении.

Несмотря на растущую роль магнитно-резонансной энтерографии (МРЭ) в диагностике БК, недостаточно данных о значимости МРЭ-признаков в прогнозировании фибростенотических осложнений, а также в качестве предикторов клинических исходов и прогрессирования болезни.

Поскольку комплексная оценка активности БК, включающая в себя клинические, эндоскопические, биохимические и патоморфологические признаки, остается пока недоступной, большинство практикующих гастроэнтерологов полагается на свою субъективную общую клиническую оценку, которая является менее воспроизводимой, но более простой для принятия решений [477]. Поэто-

му важнейшей нерешенной проблемой в повседневной практике ведения пациентов остается разработка валидных инструментов контроля активности воспаления и своевременного выявления признаков прогрессирования болезни. Доказанной предпосылкой благоприятных клинических исходов является заживление слизистой оболочки, однако отсутствует валидизированное и клинически значимое определение эндоскопической ремиссии, которое позволило бы лечащим врачам контролировать ответ на базисную терапию и принимать решения по ее коррекции.

Остаются не решенными вопросы прогноза клинических исходов, который позволяет оптимизировать тактику лечения БК уже на этапе установления диагноза. Для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом с целью ранней адаптации их лечения в настоящее время предпринимаются определенные усилия для создания прогностических моделей, позволяющих определить последующий фенотип заболевания. Идентифицированы простые клинические предикторы, но их индивидуальная точность и дискриминационная способность остаются ограниченными [186]. Нуждается в дальнейшем изучении положительная прогностическая ценность генетических факторов и серологических маркеров иммунной реактивности в прогнозировании последующего течения БК.

Появившаяся в последние годы биологическая терапия предполагает возможность изменения естественного течения болезни, поэтому в настоящее время существует явная тенденция к назначению более раннего и более агрессивного поддерживающего лечения [65, 186]. Однако результаты клинических испытаний, свидетельствующие о влиянии базисных препаратов на клинические исходы, нельзя полностью экстраполировать на когорты пациентов в реальной практике, так как стриктурирующие и пенетрирующие осложнения, встречающиеся с частотой до 40 % больных БК при установлении диагноза, являются критериями исключения для клинических испытаний [332].

Все изложенное позволило нам сформулировать цель и задачи исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Прогнозирование течения болезни Крона на основании совокупности диагностических и дифференциально-диагностических критериев.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Оценить клинические и лабораторные проявления, данные визуализирующих методов исследований при различных клинических формах болезни Крона и определить их дифференциально-диагностические критерии.
2. Оценить информативность некоторых неинвазивных маркеров для мониторирования активности болезни Крона.
3. Установить прогностическую значимость демографических, клинических, лабораторных, генетических, визуализирующих, гистологических признаков в прогрессировании болезни Крона.
4. Провести ретроспективный анализ влияния существующих базисных методов лечения на клинические исходы и прогрессирование болезни Крона.
5. Создать модели прогнозирования благоприятных и неблагоприятных клинических исходов болезни Крона.
6. Уточнить показания к хирургическому лечению болезни Крона. Выявить прогностические признаки, на их основании создать модели прогноза потребности в хирургическом лечении болезни Крона в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Уточнены клинические особенности течения воспалительной и осложненных форм болезни Крона. На основании полученных новых данных выделена пенетрирующая со стриктурами клиническая форма болезни Крона у взрослых.

Уточнены особенности лабораторных, эндоскопических, визуализирующих признаков воспалительной, стриктурирующей, пенетрирующей и пенетрирующей со стриктурами форм болезни Крона. Предложена прогностическая модель критериев дифференциальной диагностики осложненной формы заболевания на основании данных магнитно-резонансной энтерографии.

Уточнены и определены новые факторы риска неблагоприятных клинических исходов и прогрессирования заболевания.

Установлены пороговые значения некоторых лабораторных и инструментальных показателей в качестве предикторов неблагоприятных клинических исходов и прогрессирования заболевания. С учетом долгосрочных клинических исходов установлено определение эндоскопической ремиссии БК и выявлена связь отдельных лабораторных показателей с эндоскопической оценкой, что позволяет проводить мониторинг активности заболевания в повседневной практике.

Подтверждена роль полиморфизмов гена NOD2/GARD15 и маркеров иммунологического ответа ASCA-IgA и ASCA-IgG в качестве предикторов клинических исходов БК.

Получены новые данные о влиянии назначаемой базисной терапии в рутинной практике на краткосрочные и долгосрочные клинические исходы болезни Крона в зависимости от формы заболевания.

Впервые созданы модели прогноза благоприятного и неблагоприятных клинических исходов, а также прогрессирования заболевания и прогноза потребности в хирургическом лечении.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработанные в диссертационном исследовании положения позволяют повысить эффективность диагностического и лечебного процесса у пациентов с БК. Некоторые теоретические результаты позволяют по-новому взглянуть на процесс прогрессирования заболевания и необходимость поиска па-

тогенетических путей формирования пенетрирующих осложнений БК. Полученные данные о клинических особенностях течения воспалительной и осложненных форм БК, а также информативность лабораторных и эндоскопических признаков позволили выделить отдельную пенетрирующую со стриктурами форму БК у взрослых.

Получены и испытаны новые информативные дифференциально-диагностические признаки магнитно-резонансной энтерографии и разработаны критерии дифференциальной диагностики стриктурирующих и пенетрирующих компонентов осложненной формы БК с высокими операционными характеристиками, применимые в повседневной практике.

Доказана клиническая значимость полученного в ходе исследования определения эндоскопической ремиссии болезни Крона и обоснована необходимость использования достижения эндоскопической ремиссии в качестве цели медикаментозного лечения при ведении больных болезнью Крона.

Установлены клинические, лабораторные, эндоскопические и лучевые критерии в качестве предикторов клинических исходов и прогрессирования болезни Крона. Обоснована необходимость использования генетического метода и иммунологических маркеров для прогноза течения болезни Крона.

Впервые проведен ретроспективный анализ влияния стандартных методов базисной терапии на клинические исходы и прогрессирование болезни Крона в зависимости от формы заболевания, что позволило выработать рекомендации по выявлению больных, нуждающихся в более тщательной стратификации для более раннего интенсифицированного в том числе хирургического, лечения.

Созданы модели прогноза клинических исходов, включая благоприятные и неблагоприятные, в том числе модель прогноза прогрессирования заболевания. Уточнены абсолютные и относительные показания к хирургическому лечению, а также создана модель прогноза потребности в хирургическом лечении в течение года после установления диагноза.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методической базой послужили работы отечественных и зарубежных ученых. Методологическую основу диссертационного исследования составляли общенаучные (наблюдение, описание, измерение, моделирование, абстрагирование) и общелогические методы (анализ и синтез, индукция, дедукция и абдукция), а также специальные методы. Специальные методы включали в себя метод беседы и ретроспективного анализа, лабораторные и инструментальные методы, морфологические методы, статистические методы и медико-математическое моделирование.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

Положение 1. Совокупность данных анамнеза, клинических, лабораторных, инструментальных признаков позволяет выделить отдельную — пенетрирующую со стриктурами (B2B3) — клиническую форму болезни Крона у взрослых пациентов.

Положение 2. Значимая корреляция между величиной СОЭ, содержанием С-рактивного протеина, концентрацией фекального кальпротектина и эндоскопическим индексом SES-CD позволяют рассматривать эти показатели в качестве суррогатных маркеров активности болезни Крона в повседневной практике.

Положение 3. Некоторые лабораторные показатели, антимикробные антитела и ассоциированные с болезнью Крона полиморфизмы генов являются предикторами клинических исходов и прогрессирования заболевания.

Тип изъязвлений слизистой оболочки является прогностическим фактором клинических исходов.

Положение 4. Признаки БК по данным магнитно-резонансной энтерографии являются предикторами клинических исходов и прогрессирования заболевания, а также стриктурирующего и пенетрирующего компонентов у пациентов с B2B3 формой заболевания.

Положение 5. В зависимости от клинической формы болезни Крона базисные методы лечения по-разному влияют на клинические исходы и прогрессирование заболевания.

Положение 6. Предикторами долгосрочной клинико-эндоскопической ремиссии являются ранняя диагностика и полиморфизм гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp), тогда как клинико-эндоскопического ухудшения и потребности в анти-ФНО-α препаратах — аппендэктомия, чередование запоров и поносов в анамнезе, а также присутствие свищей и резекция тонкой кишки проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки.

Прогрессирование болезни Крона в долгосрочной перспективе определяется возрастом при постановке диагноза, общей слабостью, изменениями, выявляемыми при видеоэзофагогастродуоденоскопии, обнаружением язв в тонкой кишке.

Положение 7. Стриктурирующие осложнения без признаков обструкции являются показаниями к отсроченному хирургическому лечению.

Потребность в хирургическом лечении в течение года после установления диагноза определяется расширением просвета подвздошной кишки до 30–45 мм, поражением толстой кишки по данным магнитно-резонансной энтерографии, а также формой B2B3 болезни Крона при постановке диагноза.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ, РЕАЛИЗАЦИЯ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение задач, поставленных в диссертационном исследовании, не противоречит существующим положениям. Основой полученных результатов являлись общенаучные методы (наблюдение, описание, измерение), статистический анализ и сопоставление с данными других исследователей. Разработанные методы и прогностические модели были апробированы.

Результаты исследования внедрены в научно-исследовательский и педагогический процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гаст-

роэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, в клиническую и научно-исследовательскую работу «Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербурга, а также в работу Научно-практического центра колопроктологии, функционирующего на базе ГБУЗ «Городская больница № 9» Санкт-Петербурга.

По материалам диссертации опубликованы 40 печатных работ, в том числе: 15 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенный Высшей аттестационной комиссией; 4 статьи в других изданиях; 3 учебных пособия; 13 тезисов (включая зарубежные издания).

Результаты диссертации доложены на 13-, 14-, 15-, 16-, 17-м международных Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт-Петербург — Гастро-2011», «Санкт-Петербург — Гастро-12», «Санкт-Петербург — Гастро-13», «Санкт-Петербург — Гастро-14», «Санкт-Петербург — Гастро-15»; XIII Съезде Научного общества гастроэнтерологов России с международным участием (2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии» (2014); международных Конгрессах Европейской организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника «ECCO» (2014, 2015); Всероссийской конференции, посвященной 75-летию И. Г. Салихова «Спондилоартриты в XXI веке» (2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2016» (2016); Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (2016).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Автор участвовал на всех этапах подготовки и проведения научной работы. Автор определял основную идею исследования, цель, задачи и методы выполнения, проводил отбор пациентов, их клиническое обследование, наблюде-

ние и лечение, эндоскопическую оценку данных видеоилеоколоноскопии, обработку полученного материала, анализ и интерпретацию полученных результатов, их апробацию. Изучение биоптатов и удаленных при хирургических операциях препаратов проводилось совместно со специалистом-морфологом А. В. Ботиной, а оценка результатов магнитно-резонансной энтерографии — совместно со специалистом-рентгенологом В. Ю. Собко. Доля участия автора в накоплении информации — 70 %, а в анализе информации, формировании результатов, написании диссертационного исследования — 100 %.

СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложение. Диссертация изложена на 399 страницах, содержит 51 таблицу, 59 рисунков, 1 приложение. Список литературы включает 14 отечественных и 517 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение болезни Крона. МКБ Х. Венская и Монреальская классификации, их достоинства и несовершенство. Эпидемиология. Некоторые вопросы патогенеза

Болезнь Крона (БК) — хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, для которого характерны фокальное, асимметричное, трансмуральное, иногда гранулематозное воспаление с вовлечением в патологический процесс любого сегмента желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), развитие внекишечных проявлений и осложнений [47, 284]. Несмотря на то, что в качестве нозологической единицы заболевание впервые было представлено еще в 1932 г. B. Burrill Crohn и соавт. [111] и названо «региональным илеитом», до сих пор отсутствует его общепринятое определение. В последующем болезнь была описана в пищеводе [165], желудке, двенадцатиперстной и тощей кишке [430], а также продемонстрирована возможность «скачущего» поражения — сохранение здорового сегмента между двумя пораженными [518]. На протяжении десятилетий термин «болезнь Крона» применялся спорадически. В последнее время его использование получило повсеместное признание, в том числе в научных и учебных публикациях [220, 335]. В международной классификации болезней десятого пересмотра, одобренной Всемирной организацией здравоохранения в 1989 г. и принятой в Российской Федерации в качестве единого нормативного документа, для обозначения заболевания, используются следующие термины с соответствующей кодификацией: «болезнь Крона (регионарный энтерит)» (К 50), «болезнь Крона тонкой кишки» (К 50.0), «болезнь Крона толстой кишки» (К 50.1), «болезнь Крона неуточненная» (К 50.9), «другие разновидности болезни Крона» (К 50.8) [8].

С течением времени происходила разработка и эволюция классификации БК. Для характеристики пациентов в клинических испытаниях и корреляции конкретных фенотипов заболевания с предполагаемыми биологическими маркерами или факторами окружающей среды Рабочая группа Все-

мирного Конгресса гастроэнтерологов в 1998 г. предложила новую систему классификации БК. Она включала возраст (A) на момент постановки диагноза (A1 — меньше 40 лет или A2 больше 40 лет), локализацию (L) болезни (L1 — терминальный илеит, L2 — колит; L3 — илеоколит; L4 — поражение верхнего отдела ЖКТ) и «поведение» (B) болезни (B1 — нестриктурирующее и непенетрирующее (воспалительное); B2 — стриктурирующее; B3 — пенетрирующее). Эту классификацию принято называть Венской, и на основании ее каждый пациент с БК мог быть отнесен к одной из 24 категорий [173]. В 2005 г. была предложена модификация Венской классификации — интегрированная клиническая, молекулярная и серологическая Монреальская классификация, которая, сохранив основную структуру, была дополнена возрастной категорией для лиц младше 16 лет (A < 16), а также использовала в качестве модификаторов локализацию поражения в верхнем отделе ЖКТ (L4) и перианальные поражения [445, 464]. Совершенствование классификации было обусловлено идентификацией новых генетических детерминант и серологических маркеров, их очевидной связью с подклассами фенотипов, что представлялось не только важным для клинициста, но и потенциально полезным с точки зрения прогноза заболевания, позволяя по-новому взглянуть на патогенез болезни [445]. В частности, была установлена ассоциация гаплотипа IBD5 (5q31) с перианальными поражениями при БК, при том что конкретный вовлеченный ген остается неизвестным [35]. Согласно принятой модификации, перианальные свищи и абсцессы не входят в состав пенетрирующего фенотипа, который стал определяться, как «возникновение интраабдоминальных свищей, воспалительных масс и (или) абсцессов в любой период болезни» [38]. Популяционное исследование в Китае подтвердило превосходство Монреальской классификации над Венской, выявив в качестве ранних предикторов потребности в последующем оперативном лечении изменения в фенотипе «поведения» (формы) БК [89].

Однако основной недостаток Монреальской классификации — возможность столкнуться с проблемой определения конкретного фенотипа «поведе-

ния» (формы) БК. Прежде всего с прогрессированием заболевания форма болезни меняется от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей при относительно стабильной локализации поражения, которая, в свою очередь, коррелирует с формой БК [61]. Кроме того, в ряде работ продемонстрировано отсутствие достигнутого соглашения между исследователями в определении формы БК у конкретных больных [418, 480]. Авторы указывают на необходимость дальнейшего уточнения подтипов болезни и тем самым более четкого определения подклассов ее «поведенческого» фенотипа [480]. Парижская классификация, которая представляет собой модифицированную Монреальскую классификацию и впервые выделяет пенетрирующую со стриктурами форму БК, была предложена группой педиатров-экспертов для содействия научным исследованиям и создания единых стандартов для определения фенотипа ВЗК [275]. Известно, что оба фенотипа болезни — стриктурирующий и пенетрирующий — связаны с осложненным ее течением, которое часто приводит к плохим исходам [357]. В действительности пенетрирующая форма БК может также включать в себя стриктурирующие осложнения, что отражает особенности патогенеза болезни — возможность одновременного существования обоих типов осложнений у одного больного. Внутренние свищи почти всегда сочетаются с различной степенью стеноза или обструкцией, наблюдаемой дистальнее устья свища [353]. Огромный интерес к инициации и прогрессированию процесса фибростенозирования позволил установить не только ключевые локусы риска трансформирующего фактора роста β1-зависимого фиброза (Smad3, Smad7, варианты Jak), но и локусы риска, ответственные за другие пути фибростенозирования — гомозиготность rs1363670 G-аллеля вблизи IL-12B, полиморфизм 5T5T в гене матричной металлопротеиназы-3 [204, 228, 278, 279]. Важно подчеркнуть, что у пациентов с пенетрирующими осложнениями идентифицированы другие аллели риска, что свидетельствует о целесообразности верификации больных с конкретным фенотипом БК [445].

Однако, поддерживая использование Монреальской классификации, при применении ее в рутинной практике Консенсус ECCO (2010) не рекомендует проводить генетическое тестирование или исследование серологических маркеров [38]. Таким образом, существующая Монреальская классификация БК у взрослых не позволяет дифференцировать пациентов со стриктурами или без таковых в рамках пенетрирующего фенотипа БК.

В систематическом обзоре 2012 г. 167 популяционных исследований в Европе (1930–2008 гг.), 52 — в Азии и Ближнем Востоке (1950–2008 гг.) и 27 — в Северной Америке (1920–2004 гг.) самый высокий показатель заболеваемости БК в Европе составил 12,7, в Азии и Ближнем Востоке — 5,0 и в Северной Америке — 20,2 на 100 000 жителей в год. [331]. Максимальный показатель распространенности БК в Европе составил 322 на 100 000, в Северной Америке 319 на 100 000 жителей [331]. Анализ динамики изменений в отдельные временные периоды показал статистически значимое увеличение числа случаев в 75 % этих исследований, при этом среднегодовой процент изменений варьировал от 1,2 до 23,3 % [331]. Считается, что развитие БК связано с индустриализацией стран, но, несмотря на отсутствие аналогичных эпидемиологических исследований в развивающихся странах, заболеваемость и распространенность БК увеличивается со временем во всех регионах мира, что указывает на ее появление в качестве глобального заболевания [299, 347]. Сообщается о тенденции роста заболеваемости БК среди детей во многих регионах Европы и Северной Америки [1, 102]. Опубликованные результаты эпидемиологических исследований и наблюдений в отдельных регионах Российской Федерации также демонстрируют динамику роста заболеваемости БК [2, 4, 5, 9, 10, 14]. Однако общие данные о заболеваемости и распространенности БК в России отсутствуют, что является результатом отсутствия единого регистра больных ВЗК.

Неоднородность географических зон распределения ВЗК предоставляет возможность исследователям изучить возможные экологические детерминанты этих заболеваний [102]. Например, ВЗК встречаются чаще в городских, по

сравнению с сельскими, регионах [4, 10, 281]. Выявлено, что у мигрантов из регионов с низкой распространенностью (например, из Азии) в страны с большей распространенностью (например, в Англию), повышается риск развития ВЗК, особенно среди детей первого поколения [56]. Эпидемиологические данные исследований в группах мигрантов демонстрируют влияние и генетических, и экологических факторов на риск развития ВЗК [102]. Вероятно, индустриализация и урбанизация общества связаны с установленными изменениями воздействий микроорганизмов, систем канализации, профессий, диетических особенностей, образа жизни, приема лекарств, а также состояния гигиены, которые рассматриваются в качестве потенциальных экологических факторов риска развития ВЗК [290]. Доказанными факторами внешней среды, влияющими на риск развития ВЗК, считаются аппендэктомия и курение, однако они не в состоянии объяснить все различия в показателях заболеваемости и распространенности ВЗК [102]. Кроме того, повсеместный рост заболеваемости ВЗК в конце XX века может быть связан с лучшей осведомленностью врачей и в целом населения о ВЗК а также достижениями в области своевременной диагностики и, в частности, более широким использованием илеоколоноскопии. Существующая сложность оценки заболеваемости и распространенности ВЗК в развивающихся странах связана с отсутствием амбулаторного этапа ведения больных этой категории, при оказании специализированной помощи в основном госпитализированным пациентам, тогда как эпидемиологические исследования в этих регионах должны помочь в понимании механизмов географических закономерностей и динамики изменения частоты ВЗК, что позволит получить важную информацию об этиологии заболеваний [331].

Сообщается о градиенте частоты ВЗК в южных и северных регионах стран, который параллелен воздействию ультрафиолетового излучения и, следовательно, содержанию в популяции витамина D. В исследовании H. Khalili [237], проживание в южных широтах США, особенно у 30-летних, было связано со значительно меньшим риском развития БК (ОШ 0,48,

ДИ = 0,30…0,77). Это было поддержано другими исследованиями, которые, смоделировав резидентную экспозицию ультрафиолетового излучения, выявили обратную зависимость между ультрафиолетовым облучением и заболеваемостью ВЗК [342]. Начиная с 1990-х годов этот географический градиент стал менее заметным, что связано с ростом заболеваемости ВЗК не только в южной Европе, но также в Южной Австралии и Новой Зеландии [175, 520]. Вестернизация азиатских стран, развитие промышленности в развивающихся странах, с исходно низкими показателями заболеваемости ВЗК, привели к увеличению заболеваемости вначале язвенным колитом (ЯК) и несколько позднее БК [21]. Предполагается следующая стереотипная динамика изменений частоты встречаемости ВЗК в развивающихся странах: первоначально низкая заболеваемость ВЗК с последующим увеличением частоты ЯК, в то время как частота БК остается на низком уровне и, в конечном итоге, рост заболеваемости БК, которая приближается к частоте ЯК [102].

Данные о половых различиях противоречивы. Считается, что БК возникает с одинаковой частотой среди представителей обоих полов [57, 175, 289].

Самые высокие показатели заболеваемости БК затрагивают период между вторым и четвертым десятилетиями жизни, поэтому дебют заболевания приходится на молодые и самые продуктивные годы жизни, что приводит к долгосрочным затратам для самих пациентов, а также системы здравоохранения и общества в целом [175, 331, 526]. При этом только исследование, проведенное в Норвегии, предполагает второй пик БК у 55−64-летних женщин [334].

К БК имеется наследственная предрасположенность, подтверждающаяся высоким генетическим вкладом ($\lambda s \sim 15-45$) в генез заболевания [45, 192, 236]. В пользу генетической составляющей в развитии БК свидетельствуют этнические различия в частоте возникновения заболевания, в частности у евреев ашкенази [50, 298]. В соответствии с эпидемиологическими прогнозами, помимо ранее установленных 11 локусов, при исследовании полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) обнаружены существенные доказательства в

пользу 21 нового локуса, в том числе областей, содержащих STAT3, JAK2, ICOSLG, CDKAL1 и ITLN1, имеющих значение в патогенезе БК [45]. Дальнейшие совместные международные усилия в проекте Immunochip позволили увеличить число известных локусов ВЗК до 163, большинство из которых (110) — локусы предрасположенности к БК и ЯК, 30 локусов, считающихся специфичными для БК, и 23 — для ЯК, хотя большинство из аллелей риска при альтернативном фенотипе имеют одинаковую направленность эффекта [6, 223]. На сегодняшний день определены более 200 локусов отчетливой восприимчивости к БК, тем не менее, ни один из них не связан с достаточно высоким индивидуальным риском развития болезни [144]. В целом, к генетическому риску (λs) эти локусы привносят вклад только с коэффициентом 2 и он обусловлен в основном влиянием вариантов гена NOD2 [45].

Мутация гена NOD2 на 16-й хромосоме служит независимым фактором риска заболевания, вызывая изменения воспалительного ответа на бактериальные триггеры [3, 7]. Предполагалось, что более низкая распространенность ВЗК в Азии обусловлена меньшим присутствием генов восприимчивости к ВЗК у азиатов, однако в последнее время в азиатской популяции отмечен быстрый рост заболеваемости и распространенности ВЗК [346, 525]. Этот факт подтверждает существующую классическую концепцию сложных взаимодействий между фундаментальным генетическим фоном и изменяющимися факторами окружающей среды, которым, безусловно, принадлежит основная роль в индукции столь быстрого темпа развития ВЗК в Азии [84]. Таким образом, существующая классическая концепция патогенеза и развития БК у лиц с генетической предрасположенностью предполагает сложное взаимодействие между окружающей средой и генами восприимчивости, ответственными за нарушение иммунного ответа на микробиоту кишечника [121, 156, 238, 379]. Кроме того, недавние исследования механизмов взаимодействия генотипа хозяина со средой при формировании индивидуального фенотипа БК показали важную роль эпигенетики в качестве опосредующего звена в реализации некоторых эффектов окружающей среды, генетической

предрасположенности и кишечной микробиоты в патогенезе формирования и персистирования хронического воспаления в кишечнике [152, 221].

Важность врожденного иммунного ответа хозяина на бактерии демонстрируют генетические открытия, связанные с участием в патогенезе ВЗК процесса внутриклеточного распознавания бактерий и механизмов внутриклеточной обработки бактерий, прежде всего аутофагии [99, 498].

Содержащий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации белок 2 (NOD2), расположенный в локусе 16q12, играет важную роль в иммунной системе, контролируя комменсальную микробиоту в кишечнике [12, 285]. NOD2 относится к богатому повтором лейцина семейству цитоплазматических белков, которые могут распознавать различные бактерии, действуя как внутриклеточные сенсоры для бактериальных пептидогликанов [496]. Ген CARD15, который кодирует домен CARD в гене NOD2, был идентифицирован как независимый генетический фактор БК, в котором были обнаружены три однонуклеотидных полиморфизма SNPs, независимо ассоциированные с БК. Наиболее распространенными, составляющими примерно 82 % мутаций этого гена, являются две миссенс-мутации Arg702Trp и Gly908Arg, а также мутация по типу сдвига рамки считывания Leu1007insC [425]. Продукт гена CARD15 представляет собой цитозольный белок, который экспрессируется преимущественно в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, а также в большом количестве в экзокриноцитах с ацидофильными гранулами (так называемых клетках Панета) [344]. Этот белок связывается с мурамилдипептидом грамположительных и грамотрицательных бактерий, приводя к опосредованной нуклеарным фактором (NF) κB активации сигнальных путей. NF κB является основным транскрипционным регулятором провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α (ФНО-α), который играет важную роль в развитии воспаления при БК [318]. Кроме активации воспалительных цитокинов, распознавание мурамилдипептида стимулирует синтез дефенсинов, укрепляющих барьерную функцию эпителия. Известно, что при вариантах миссенс-мутаций отмечается более сильный ответ на стимуляцию

мурамилдипептида, тогда как при варианте мутации Leu1007insC, наоборот, снижена активация фактора транскрипции NF κB. [510]. Установлены особенности фенотипических проявлений вариабельности CARD15 — поражение тонкой кишки, частое формирование стриктур [15, 274]. С другой стороны, наличие CARD15 не ассоциировалось с перианальной локализацией болезни и наличием внекишечных поражений [274]. Была выявлена ассоциация вариабельности CARD15 с ранним возрастом начала заболевания, тяжелым течением, ранней потребностью в хирургическом лечении [86]. При этом не обнаружена связь между мутациями гена CARD15 и исходами лечения инфликсимабом [314, 509].

Было выявлено ключевое значение аутофагии в поддержании клеточного гомеостаза, а также механизмах врожденного иммунитета, которые выступают в качестве детерминант процесса дизрегуляции взаимодействия между организмом хозяина и микробиотой, что может привести к воспалению [99, 422, 498]. Первым таким геном с установленной ассоциацией риска развития БК был белковый комплекс ATG16L1, продукты которого участвуют в образовании аутофагосом, процессинге и, следовательно, в элиминации бактерий [113, 193, 483]. Недавние независимые исследования показали, что мутация гена ATG16L на 2-й хромосоме связана с илеоцекальной локализацией БК и, следовательно, играет ключевую роль в установлении генетических аспектов этого заболевания [169, 483]. В ходе анализа логистической регрессии V. Csöngei и соавт. [113] не обнаружили статистически значимых взаимодействий между аллелями Arg702Trp, Leu3020finsC и ATG16L1, что свидетельствует об их самостоятельном вкладе в риск развития БК, кроме того, авторы предположили возможность их кумулятивного эффекта.

Ген ФНО-α рассматривался как ген, связанный с риском развития БК, поскольку обеспечивает провоспалительную функцию в иммунном ответе, связываясь со специфическими рецепторами Т-клеток и повышая цитокин-индуцированную экспрессию интерферона-γ $CD4^+$ Т-регуляторными лимфоцитами слизистой оболочки [402]. Учитывая неоднородность полученных

данных относительно связи БК с полиморфизмами гена ФНО-α, высказано предположение о различиях в восприимчивости генов между азиатскими и европейскими когортами [281]. Мета-анализ результатов 23 исследований, включавших 3843 больных БК и 6260 здоровых лиц по установлению связи между ФНО-α и БК, показал, что все три полиморфизма гена ФНО-α — G-аллель-308G / A, C аллель-857C / T и G-аллель-238G / A, и их генотипы — GG, CC и GG не связаны с восприимчивостью к БК [523]. В недавнем исследовании когорты испанских больных БК также не установлена связь полиморфизмов ФНО-α с восприимчивостью к БК [293].

Вторичная передача сигналов в IL23 / Th17 пути проходит через Janus-киназу 2 (JAK2), тирозин-киназу 2 (TYK2), преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3), которые обеспечивают внутриклеточную передачу сигнала после активации рецептора IL-23, ведущего к экспрессии провоспалительных цитокинов Th17-лимфоцитов. Ось JAK2 / STAT3 имеет решающее значение для передачи сигналов многими провоспалительными цитокинами, такими как IL-2, IL-6 и G-CSF. Гены, кодирующие эти белки, JAK2, TYK2 и STAT3 также связаны с ВЗК [393].

Тем не менее, точное соотношение между генетической предрасположенностью и ролью окружающей среды в патогенезе ВЗК еще не установлено, и причины растущей заболеваемости остаются до конца неизвестными [331].

Таким образом, существующая Монреальская классификация БК у взрослых пациентов не позволяет в рамках пенетрирующего фенотипа БК дифференцировать пациентов со стриктурами или без таковых, что представляется не только важным для клинициста, но и потенциально полезным для прогноза болезни, а также способствующим по-новому взглянуть на патогенез БК, побуждая к поиску новых генетических детерминант и серологических маркеров отдельных фенотипов БК.

1.2. Естественное течение болезни Крона и влияющие на него факторы

Естественное течение БК отличается неоднородностью, что связано с возможным изменением фенотипа заболевания [262]. Даже при том, что наиболее часто начальным проявлением БК является неосложненное течение, т. е. воспалительная форма болезни, в течение 10 лет после установления диагноза более чем у 70 % больных БК развиваются стриктурирующие или пенетрирующие осложнения. [105, 367]. У более чем $^{1}/_{3}$ пациентов с БК развивается стриктурирующий фенотип, для которого характерны прогрессирующее сужение просвета кишечника и появление клинических признаков обструкции [102, 105, 262]. Возможно «перекрытие» (overlap) между пенетрирующими и стриктурирующими осложнениями БК, которые могут сосуществовать у одного пациента. Это связано с тем, что внутренний кишечно-кишечный свищ может осложнить стриктуру кишечника и будет обнаружен у пациентов, перенесших операцию по поводу кишечной непроходимости [328, 348, 455]. Патогенез формирования свищей ясен не до конца, однако в их развитии доказано участие механического фактора. При исследовании удаленных при хирургических операциях препаратов от 42 больных БК установлено наличие стриктур у 38 (90,5 %), свищей — у 27 (64,3 %) пациентов, причем, локализовались они проксимальнее стриктур (55,6 %) или в самой стриктуре (40,7 %), т. е. в местах наибольшего давления на стенку кишки. Тем не менее, у одного пациента (3,7 %) свищ был без стриктуры [353]. Свищи, как полагают, развиваются в участках трансмурального (на всю толщину стенки кишки) воспаления, в зоне высокого давления выше стриктуры [353]. Однако проспективных данных, подтверждающих это предположение, недостаточно. В одном исследовании положительная прогностическая ценность свищей в отношении стриктур составила 86,2 % [226]. Так же широко распространено мнение о том, что стриктуры с течением времени постепенно прогрессируют, но результатов «продольных» исследований для подтверждения этого предположения недостаточно. Наиболее частыми местами клинически очевидных стриктур являются терминальный отдел подвздошной кишки и подвздошно-

толстокишечная область, предположительно вследствие меньшего диаметра подвздошной кишки по отношению к толстой кишке [170]. Отсутствует зависимость между симптомами и прогрессированием поражения кишечника, так как стриктуры и свищи могут развиваться в течение нескольких лет у больных только с легкой симптоматикой или в некоторых случаях вообще без каких-либо симптомов [102].

Генетические исследования, сосредоточенные, как правило, на одном или нескольких генах-кандидатах, пролили свет на локусы, связанные с фенотипическими особенностями локализации и формы болезни [92, 226, 267]. Наличие полиморфизмов, по отдельности или в комбинации, в первую очередь гена NOD2/CARD15, связано с поражением подвздошной кишки, фибростенотическим фенотипом и потребностью в оперативном лечении [92]. Гипотеза о генетическом фоне, ответственном за развитие заболевания при стриктурирующей БК, поддерживается повторным появлением стриктур кишечника у ряда пациентов, перенесших резекцию кишечника по поводу БК, по сравнению с больными БК, у которых стриктуры в течение жизни никогда не развивались [92].

Фиброз представляет собой динамичный и многофакторный процесс. Варианты генов, кодирующих иммунорегуляторные белки, про- и противовоспалительные цитокины и фиброгенные факторы могут повлиять на фиброз кишечника, связанный с БК [92, 204, 414]. Варианты гена NOD2 при БК, причем, не обязательно совместно с вариантами Toll-подобных рецепторов, например, TLR4, или вариантами генов аутофагии, например, ATG16L1, связаны с повышенным риском фибростенозирования тонкой кишки [18, 26, 340]. Носительство хотя бы одного варианта NOD2 / CARD15 повышает риск стриктурирующей БК (ОШ = 1,94, ДИ = 1,61…2,34) и, более заметно, риск вовлечения тонкой кишки (ОШ = 2,53, ДИ = 2,01…3,16) [18]. Кроме того, у пациентов с БК, являющихся носителями варианта гена NOD2, имеется более высокая потребность в хирургическом лечении по поводу стриктурирующих осложнений и более высокая частота послеоперационных рецидивов [26].

Мало публикаций, касающихся исследования генетических детерминант пенетрирующего фенотипа БК. Недавно обнаружены новые варианты — однонуклеотидные полиморфизмы rs2066843 и rs2076756 — гена NOD2/CARD15, при этом гомозиготное состояние по данным вариантам было связано с большей частотой пенетрирующего фенотипа БК, образованием свищей и значимо ассоциировалось с хирургическим лечением по поводу БК [184].

Выявлено, что больные БК с более заметным гуморальным иммунным ответом на компоненты микробных клеток склонны к развитию ранних осложнений, в том числе фибростенозирующей формы БК [417]. У пациентов с БК был обнаружен целый ряд антител, направленных против микробных пептидов, таких как антитела к белку С внешней мембраны E. coli (anti-OmpC), антитела к Pseudomonas-ассоциированной последовательности I2 (anti-I2), антитела к флагеллину CBir1 (antiCBir1), антитела к гликанам бактериальной стенки, включающих антитела к хитобиозному олигосахариду (ACCA), антитела к полисахариду ламинарибиозе (ALCA) и олигосахариду маннобиозе (AMCA), а также антитела к специфическому олигоманнозному эпитопу, присутствующему на клеточной стенке дрожжей Saccharomyces cerevisiae — ASCA [36, 416, 447]. Все эти антитела, как предполагается, являются результатом неадекватного иммунного ответа на воздействие микробиоты просвета кишечника [135]. Установлен аддитивный эффект вариантности связанных с аутофагией генов NOD2 3020insC и ATG16L1 T300A в развитии ASCA-позитивности [336]. Было выявлено, что и у взрослых, и у детей с БК сывороточные антимикробные антитела качественно и количественно ассоциированы с прогрессированием заболевания до развития фибростенозирующих или свищевых осложнений и увеличением потребности в хирургическом лечении [138, 139, 411, 414]. В недавнем мета-анализе 11 исследований относительно роли четырех антител (ASCA, anti-OmpC, anti-I2 и antiCBir1), антитела ASCA продемонстрировали самую высокую чувствительность, в то время как анти-OmpC показали самую высокую специфичность в отношении развития осложнений и потребности в хирургическом вмешательстве [524]. Кроме того,

анализ, по крайней мере, двух антибактериальных антител был более эффективным, чем любого одного вида антител в прогнозировании прогрессирования заболевания относительно развития осложнений [524]. Тем не менее, способность специфично выступать в качестве предиктора стриктурирующей формы БК, так же как прогнозировать развитие стриктур у больных БК, не продемонстрировал ни один из указанных выше типов антител [154, 415].

В сравнении с доказанной ролью антимикробного иммунного ответа в развитии БК остается неясной цель перинуклеарных цитоплазматических антител (pANCA), встречающихся у больных БК. Предполагается, что pANCA, обнаруживая рекуррентный среди микобактерий структурный домен, перекрестно реактивны с ДНК-связывающим доменом гистона H1 [94]. Таким образом, антиген для pANCA при ВЗК отличается от такового при системных васкулитах, причем предположение о положительном pANCA фенотипе БК, который напоминает ЯК, подкрепляется отсутствием указаний на какую-либо генетическую предрасположенность у этих лиц, в отличие от больных с ASCA-позитивностью [137]. В исследовании у большинства больных БК с pANCA-позитивностью наблюдается подобная ЯК (UC-like) манифестация болезни [432].

Было высказано предположение, что статус ASCA (положительный или отрицательный) у конкретного пациента инициируется генетической восприимчивостью пациента к БК и что степень серологического ответа может быть связана со степенью воспаления в слизистой оболочке кишечника, что, в свою очередь, объясняет ассоциацию высокого титра ASCA с прогнозом заболевания [137]. Согласно большинству исследований диагностической значимости серологических маркеров ASCA и pANCA, специфичность данных маркеров высока, однако низкая чувствительность делает их мало полезными в качестве диагностических тестов [374].

Согласно популяционным исследованиям, у каждого третьего пациента с БК в ходе заболевания развивается, по крайней мере, один эпизод свища с наибольшей долей этих эпизодов, приходящихся на перианальные свищи 455]. Кумулятивная частота перианальных свищей возрастает с увеличением

длительности заболевания, кроме того, она зависит от локализации БК, являясь наименее распространенной при изолированном поражении подвздошной кишки и наиболее распространенной при вовлечении в патологический процесс толстой кишки, включая прямую кишку [203, 232]. У 10 % больных БК появление перианальных свищей может предшествовать дебюту просветной БК на несколько лет [455]. Кроме того, примерно у $^{1}/_{4}$ пациентов также имеются несвищевые перианальные проявления, такие как бахромки кожи, трещины, язвы и стриктуры [232]. Перианальная локализапция болезни связана со значительным ухудшением качества жизни и является независимым предиктором нетрудоспособности, связанной с БК [306, 400].

Таким образом, естественное течение БК носит прогрессирующий характер и связано с развитием стриктурирующих и (или) пенерирующих осложнений, в связи с чем важной задачей является установление значимости факторов, влияющих на формирование различного фенотипа заболевания.

1.3. Диагностика и дифференциальная диагностика клинических форм болезни Крона

1.3.1. Клиническая картина воспалительной, стриктурирующей и пенетрирующей форм болезни Крона

С середины XX века, начиная с открытия заболевания B. Burrill Crohn и соавт. [111], наблюдения и исследования касались подробного описания не только возможной локализации, но и формы БК, от которых во многом зависят симптомы, обеспечивающие многоликость заболевания [11].

Клиническая картина неосложненной, воспалительной формы БК разнообразна: от острого (фульминантного) до подострого (постепенного) начала и характеризуется, как правило, диареей, абдоминальной болью и умень-

шением массы тела, которые имеют различия в зависимости от локализации поражения в том или ином сегменте ЖКТ [38]. С системной активностью воспалительного процесса коррелируют общие симптомы, такие как слабость, лихорадка, уменьшение массы тела. В их отсутствие возможно субклиническое течение, что делает возможным латентное прогрессирование воспалительной формы до развития осложнений [38]. Известны возрастные особенности клинической манифестации и течения БК с более тяжелым течением болезни у молодых пациентов, предполагающим стероидозависимость, потребность в иммуносупрессорах, биологической терапии [38]. В свою очередь, у пожилых больных реже встречается воспалительная форма с острым началом болезни и яркой клинической картиной [394].

Существующее определение стриктурирующей (или фибростенотической) формы БК подразумевает стойкое сужение просвета с возможными типичными проявлениями в виде симптомов обструкции, которые включают в себя приступообразные боли, рвоту или задержку стула [413]. Стриктуры могут появляться в любом вовлеченном сегменте, в том числе в верхних отделах ЖКТ, толстой и прямой кишке. Частота и расположение стриктур, вероятно, соответствуют распределению воспаления: 40–55 % приходится на терминальный отдел подвздошной кишки и толстую кишку, 15–25 % — изолированно в толстой кишке, 25–40 % исключительно в подвздошной кишке, и до 10 % — в верхних отделах ЖКТ, однако данные, подтверждающие эту гипотезу, отсутствуют [38, 349]. Характерны непостоянство симптомов и бессимптомное течение стриктурирующей формы заболевания задолго до его манифестации.

Клиническая картина пенетрирующей формы БК зависит от локализации свищей и абсцессов, а также от наличия стриктуры в петлях кишечника, вовлеченных в воспалительный инфильтрат, которая предопределяет симптомы, схожие с проявлениями стриктурирующей формы БК. К типичным жалобам относят боли в животе, лихорадку, а на момент постановки диагноза наиболее частыми физикальными признаками являются пальпируемый инфильт-

рат в правой подвздошной ямке или появление наружных свищевых отверстий [38].

Для любой формы БК характерно наличие внекишечных проявлений (ВКП), что во многом обусловливает клиническую симптоматику. Они наблюдаются примерно у 35–40 % больных [44]. По данным И. Л. Халифа [544] более чем у половины больных первыми признаками воспалительной формы БК могут быть ВКП, которые нередко наблюдаются в сочетании, при этом наиболее часто встречается суставной синдром [544]. По данным M. Barreiro-de Acosta и соавт. [44], с риском развития ВКП ассоциируются женский пол, стероидозависимость и вовлечение в патологический процесс толстой кишки (локализация L2 или L3). В другом исследовании отсутствовала взаимосвязь между ВКП и курением, хирургическим лечением по поводу БК в прошлом, семейным анамнезом по ВЗК, стероидорезистентностью и полиморфизмом CARD15, однако была обнаружена корреляция некоторых ВКП — между узловатой эритемой и курением (ОШ = 9,09, ДИ = 1,15…71,66; $p < 0,05$), узловатой эритемой и мутацией G908R CARD15 (ОШ = 4,76, ДИ = 1,11…20,43; $p < 0,05$) [276]. У 10–30 % больных появление ВКП предшествует установлению диагноза ВЗК [276]. У большинства больных ВКП ассоциированы с колитом Крона [44, 276]. Считается установленным, что с активностью БК ассоциируются периферический артрит 1-го типа, кожные проявления, поражение глаз, тогда как не ассоциированными с активностью БК в кишечнике являются периферический артрит 2-го типа, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, первичный склерозирующий холангит [68, 276].

Таким образом, клиническая картина воспалительной, стриктурирующей и пенетрирующей форм в целом неспецифична, многолика, что затрудняет не только своевременную постановку диагноза и верификацию осложнений, но также формирование стриктурирующих и пенетрирующих осложнений в ходе наблюдения за пациентом.

1.3.2. Лабораторная диагностика болезни Крона

Очень привлекательной выглядит возможность использования лабораторных маркеров для диагностики БК. Однако для пациентов с симптомами, напоминающими БК, клинически полезные биомаркеры должны иметь достаточный баланс чувствительности и отрицательной прогностической значимости в ходе скрининга больных с тем, чтобы больные могли избежать инвазивных исследований или визуализации для подтверждения диагноза [442].

Поскольку избыточная продукция С-реактивного протеина (СРП) является частью неспецифической острофазовой реакции, значение содержания СРП никогда не может иметь диагностической ценности само по себе и должно быть интерпретировано у постели больного с учетом всех других клинических и инструментальных данных. Согласно M. B. Pepys и соавт. [376], повышение содержания СРП не характерно для большинства пациентов с ЯК и может использоваться в клинической практике в качестве лабораторного маркера для дифференциальной диагностики БК и ЯК. Высказано предположение о способности адипоцитов брыжейки экспрессировать СРП, что может объяснять более значимое повышение его содержания при БК [382]. Кроме того, выявлена ассоциация концентрации высокочувствительного СРП с эндоскопической активностью БК. В частности, доказана роль концентрации СРП более 5 мг/л в прогнозе эндоскопической активности БК, с чувствительностью 48 % и специфичностью 91 % [471].

Считается, что фекальные лабораторные маркеры имеют более высокую специфичность при воспалительных процессах, локализующихся в кишечнике, по сравнению с биомаркерами крови или сыворотки [442]. Наряду с фекальными маркерами, отражающими повреждение барьера слизистой оболочки кишечника (α1-антитрипсин, М2-пируваткиназа), продукты дегрануляции лейкоцитов (лизоцим, миелопероксидазы, эозинофильный катионный белок, эозинофильный белок Х, лактоферрин, матриксные металлопротеиназы-9, неоптерин, полиморфноядерная эластаза) точнее отражают воспалитель-

ный процесс, лежащий в основе ВЗК. Они являются относительно стабильными белками и обнаруживаются в более высокой концентрации в кале больных ВЗК, чем здоровых людей [162]. Кроме того, установлена взаимосвязь активности заболевания с повышением концентрации белков S100A8 и S100A9, ассоциированном с повреждением молекулярного паттерна (DAMP) [442]. Фагоцит-специфические DAMPs семейства S100 выходят из нейтрофилов или моноцитов с последующей провоспалительной активацией распознающих рецепторов. Открытый в 1980 г. комплекс S100A8 / S100A9, названный кальпротектином — небольшой кальций-связывающий белок, представитель семейства S100 цинк-связывающих белков, гетеродимер S100A8 / A9, составляющий примерно 60 % белка, содержащегося в цитоплазме нейтрофилов [217]. В более низких концентрациях он также содержится в моноцитах и макрофагах и может обладать антимикробными свойствами [217]. Любое активное воспаление в кишечнике приводит к миграции полиморфноядерных нейтрофилов из кровеносного русла в слизистую оболочку, приводя к нарушению ее архитектоники, которое сопровождается просачиванием нейтрофилов и, следовательно, кальпротектина, в просвет кишечника и его экскрецией с калом [271]. Выявлена хорошая корреляция концентрации фекального кальпротектина (ФК) с тестом ^{111}In-меченных лейкоцитов в образцах кала в качестве «золотого стандарта», а также с эндоскопическими индексами активности БК [128, 429, 471]. Тем не менее, примерно у 16 % пациентов может быть существенная внутрииндивидуальная вариабельность концентрации кальпротектина в образцах кала, собранных в течение дня, с коэффициентом вариации 42−58 % [260, 339]. При мета-анализе, проведенном у взрослых больных с ВЗК, обнаружена объединенная 93 % чувствительность и 96 % специфичность для ФК в диагностике ВЗК с колебанием пороговых значений от 24 до 150 мкг/г [409]. Следует отметить, что на пороговые значения могут влиять различия среди доступных коммерческих тест-систем, используемых в клинических испытаниях и в повседневной практике [246]. Доказано, что чувствительность показателя ФК при диагностике БК зависит от локализации

заболевания и повышается при вовлечении в патологический процесс толстой кишки [128].

Возможность применения серологических маркеров в диагностике ВЗК и, в частности, БК рассматривалась в ряде исследований [250, 447]. Низкая чувствительность не позволяет применять их в качестве скрининга в диагностике БК. Сывороточные антитела против микробных пептидов связаны с осложненными формами БК, но не конкретно с фибростенотическим фенотипом. Проведенные исследования не продемонстрировали способность сывороточных антител дифференцировать пенетрирующие и стриктурирующие осложнения БК или не достигали достаточной специфичности [136, 154, 415].

С учетом своей стабильности генетические маркеры представляются перспективными кандидатами при фибростенотической БК. Полиморфизм гена NOD2 оценивался в качестве маркера стриктурирующей БК [18]. Однако его специфичность низка, при том что наблюдалась ассоциация гена NOD2 в гомозиготном состоянии с подвздошной локализацией заболевания и стриктурирующими осложнениями [18]. В настоящее время не рекомендуется рутинное использование генетического тестирования для определения фибростенозирующей БК.

1.3.3. Эндоскопическая диагностика болезни Крона

Золотым стандартом диагностики БК считается илеоколоноскопия. На сегодняшний день в целом общепризнанная терминология эндоскопических повреждений при ВЗК включает потерю сосудистого рисунка, эритему, грануляции, ранимость и кровоточивость, эрозии, афтозные язвы, размер и глубину язв, стеноз, псевдополипы, «булыжную мостовую» [33]. В свою очередь, основным эндоскопическим признаком БК является «пятнистое» распределение воспаления — чередование участков воспаления с внешне неизмененными участками слизистой оболочки [33]. Для БК характерны афтозные язвы, а также язвы вытянутой формы, которые могут ассоциироваться с признаком

«булыжная мостовая», а также свищевыми отверстиями и стриктурами. Кроме того, не обязательно вовлечение прямой кишки, а также не характерно циркулярное непрерывное поражение ее стенки [38, 179]. Важно использование единой эндоскопической терминологии. Однако отсутствуют валидизированные дескрипторы относительно эндоскопической оценки БК, в связи с чем допускается произвольность в описании некоторых эндоскопических определений [33].

Отсутствуют доказательства и конкретные рекомендации о необходимости проведения фиброгастродуоденоскопии у всех взрослых пациентов с ВЗК без симптомов, для уточнения вовлечения в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ [33]. Однако проведение данного исследования обязательно у пациентов с симптомами диспепсии, абдоминальными болями и рвотой [34].

Для надежной диагностики БК должна быть взята множественная биопсия из пяти сегментов толстой кишки, включая прямую кишку и терминальный отдел подвздошной кишки [33]. Множественная биопсия подразумевает, как минимум, два биоптата из каждого сегмента, включая макроскопически не измененные участки, для отображения всего спектра и интенсивности воспаления. При направлении на исследование к биоптатам необходимо прикладывать документ с подробной клинической информацией в помощь патологу [33, 38, 512].

Определение эндоскопической активности должно включать в себя точное описание каких-либо отклонений в каждом сегменте и, по возможности, с использованием валидных эндоскопических индексов [33].

У пациентов с подозрением на БК по данным компьютерно-томографической энтерографии (КТЭ) или МРЭ, но отрицательными результатами илеоколоноскопии, при необходимости эндоскопического и гистологического подтверждения диагноза может быть выполнена баллонно-ассистируемая энтероскопия [33]. Диагностическая полезность данного метода колеблется от 22 до 70 % и увеличивается, если показанием для ее про-

ведения являются находки при предыдущих исследованиях [202, 311]. Доказано, что у 43–60 % больных с установленным диагнозом БК и подозрением на вовлечение в патологический процесс тонкой кишки, ее поражение не может быть оценено с помощью обычной илеоколоноскопии [325, 326]. В целом, баллоно-ассистируемая энтероскопия является безопасным методом исследования, однако инвазивный характер процедуры предполагает ее использование только в тех случаях, когда полученные результаты изменяют стратегию лечения больного БК [326].

Эндоскопические исследования имеют диагностическое ограничение при БК, поскольку наличие и степень фиброза, а также пенетрирующие осложнения, невозможно оценить с помощью эндоскопии [417].

1.3.4. Гистологическая диагностика болезни Крона

Морфологическая диагностика БК — довольно трудоемкий процесс. Среди ряда признаков ведущими являются продуктивный характер воспаления с формированием эпителиоидных гранулем; фокальность или фрагментарность распределения воспалительного инфильтрата и его состав; нарушение архитектоники слизистой оболочки, фокальный характер повреждения крипт [178]. Гранулемы при БК состоят преимущественно из эпителиоидных клеток. Многоядерные гигантские клетки и казеозный некроз, как правило, не характерны. Диагностическое значение при БК имеют гранулемы, располагающиеся в собственной пластинке слизистой оболочки и не связанные с повреждением крипт (вне участков деструктивных крипт-абсцессов). Частота обнаружения гранулем зависит от характера материала для исследования (эндоскопический или операционный материал), возраста пациентов, предшествующего лечения и квалификации морфолога [178, 431].

Для гистологического подтверждения диагноза БК считается недостаточным наличие только одного из перечисленных выше признаков. При обнаружении гранулемы необходимо наличие еще хотя бы одного из двух призна-

ков: очагового (сегментарного или «скачущего») нарушения архитектоники крипт (очаговые криптиты) в сочетании с очаговым (фокальным или фрагментарным) хроническим воспалением без атрофии крипт или сохранение муцина на участках с активным воспалением [275].

На сегодняшний день отсутствует установленная классификация гистологической активности БК [303]. Для количественной гистологической оценки БК ранее были предложены несколько индексов [70, 118]. Однако до настоящего времени отсутствует стандартизованная гистологическая балльная система для оценки активности БК. Учитывая трансмуральный характер воспаления при БК, фиброз и формирующиеся стриктуры затрагивают все слои стенки кишечника и приводят к ее утолщению [417]. В биоптатах можно выявить утолщение и дезорганизацию мышечной пластинки слизистой оболочки, грубый склероз подслизистой основы [479]. Фиброзные прослойки (септы) проникают сквозь мышечную пластинку слизистой оболочки.

1.3.5. Лучевые методы диагностики болезни Крона

Важным дополнением к эндоскопическому исследованию являются методы визуализации в разных плоскостях. МРТ превосходит традиционное рентгенологическое обследование в оценке экстрамуральных поражений и, по сравнению с КТ, имеет преимущество в отсутствии лучевой нагрузки [363]. При сравнении КТ и МРТ значимое превосходство одного метода над другим, с точки зрения точности диагностики, не доказано. Оба метода обеспечивают дополнительной информацией, особенно при невозможности исследования подвздошной кишки с помощью илеоколоноскопии или вовлечении в патологический процесс более проксимальных отделов тонкой кишки, а также при развитии экстрамуральных осложнений [158, 159, 270, 316, 363, 460]. Методы визуализации являются важными инструментами для диагностики, определения стадии заболевания и классификации формы БК [39]. При подтвержденной БК эти методы помогают выбрать оптимальную лечебную

тактику, адекватно оценить ответ на лечебные мероприятия и уточнить степень повреждения тканей [159, 369]. В ряде случаев при изолированном поражении толстой кишки данные методы помогают в дифференциальной диагностике БК и ЯК у больных колитом Крона [39]. При обсуждении вопросов ведения больных БК было высказано предположение, что КТ более уместна в острых ситуациях, а также у пожилых больных БК, поскольку это исследование сопряжено с радиационной нагрузкой и требует меньшей задержки дыхания, чем МРТ, улучшая комплаенс пациентов [109, 269]. МРТ тонкой и толстой кишок требует быстрых последовательностей, способных ограничить двигательные и перистальтические артефакты, получая Т1- и Т2-взвешенные изображения (ВИ) в пределах одной задержки дыхания [155]. Использование внутривенного введения контрастирующего вещества обязательно для оценки характера усиления контрастности стенки кишки и мезентериальных сосудов. Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) применяются для обнаружения воспаления в ободочной кишке [361, 364]. Дополнительная оценка моторики тонкой кишки с помощью ДВИ может увеличить частоту обнаружения изменений, по сравнению с одной только статичной МРЭ [167, 327].

В настоящее время для перорального контрастирования используются двухфазные и отрицательные контрастирующие вещества. Двухфазные контрастирующие препараты представляют собой неабсорбируемые изоосмолярные растворы (полиэтиленгликоль или маннитол), которые обеспечивают удовлетворительную дилатацию тонкой кишки, а также дают негативный эффект на Т1-ВИ и положительный эффект на Т2-ВИ [299]. В качестве альтернативы эндоскопии МРЭ может использоваться при оценке послеоперационного рецидива у больных БК [242]. Доказана высокая точность МРТ, достигающая 88 % в выявлении абсцессов, свищей и воспалительных инфильтратов с чувствительностью 76–93 % и специфичностью 96–91% [364, 529].

В систематическом обзоре [364] сообщается о высокой чувствительности и специфичности МРТ для диагностики БК — 78 % (ДИ = 67…84 %) и 85 % (ДИ = 76…90 %) соответственно. Методы визуализации в разных плоско-

стях — УЗИ, КТ и МРТ — имеют высокую точность в диагностике пенетрирующих осложнений, т. е. свищей, абсцессов, а также для мониторинга прогрессирования заболевания [363].

МРТ считается несколько более чувствительным и специфичным методом в диагностике стеноза кишечника, чем КТ или УЗИ, с чувствительностью 89 % и специфичностью 94 % [364]. В свою очередь, УЗИ, КТЭ и МРЭ имеют высокую чувствительность и специфичность для диагностики стеноза, локализующегося в толстой или тонкой кишке [364] В целом, в отличие от хорошо установленных критериев МРТ для определения наличия и тяжести воспаления, не были установлены подтвержденные критерии, достоверно определяющие фиброзный компонент стенотических поражений в тонкой кишке [363]. Оба, и воспаление, и фиброз, часто присутствуют в той или иной степени у больных с симптомами обструкции, поэтому актуальны попытки визуализации воспалительного компонента в стенозированных сегментах с помощью УЗИ, КТ или МРТ [371, 417, 529]. Классификация стриктур на воспалительные и фиброзные, для последующей стратификации больных БК для противовоспалительной терапии, оказалась проблематичной, поскольку при изучении корреляции визуализирующих и гистологических признаков в большинстве стриктур имелось существенное «перекрытие» признаков фиброза и воспаления и лишь немногие стриктуры можно было классифицировать как «чисто воспалительные» или «чисто фиброзные» с последующим морфологическим подтверждением [17, 396, 397, 412, 419, 424, 492, 529]. Это «перекрытие» ставит важную задачу для обнаружения и количественной оценки вклада фиброза в стриктуру кишки. Дополнительная сложность заключается в том, что отсутствие рентгенологических признаков воспаления в стенозированном сегменте не позволяет прогнозировать развитие фиброза [17]. Лишь немногие исследования были сосредоточены на выявлении независимых предикторов фиброза стенки кишечника методами визуализации поперечного сечения. M. V. Chiorean и соавт. [85] обнаружили, что наличие фиброза ассоциировалось со стенотическим поражением, обнаруживаемым

при КТЭ, но не давало никакой информации о степени воспаления и фиброза в стенозированных сегментах. При МРТ превосходно контрастируются мягкие ткани стенки кишечника. Два исследования с использованием МРЭ с обычными последовательностями Т1 и Т2 дали противоречивые результаты для характеристики фиброза с использованием сигнала на Т2-ВИ, толщины стенки и контрастирования гадолинием [396, 529]. Несмотря на усилия по выявлению и количественной оценке фиброза в стенке кишки и его ассоциацию с необратимым повреждением кишечника, клиническая значимость фиброза и особенно его прогностическая роль относительно необходимости хирургического вмешательства, до настоящего времени не была установлена [370]. Кроме того, в настоящее время отсутствует метод визуализации, который позволил бы определить клиническую значимость фиброзного компонента стриктуры [417].

Таким образом, использование методов визуализации, являющихся важным дополнением эндоскопии в алгоритме диагностики осложненной формы БК, сопряжено с потребностью прогнозирования воспалительного и фиброзного компонентов при стенотическом поражении стенки кишечника.

1.4. Вопросы прогрессирования болезни Крона. Проблемы контроля активности заболевания

Кроме таких установленных факторов, как возраст начала, статус курения, перианальное поражение, а также потребность в стероидах при постановке диагноза, на фенотип БК и естественное течение заболевания влияют локализация, протяженность и тяжесть поражения [103, 385].

В последние годы, цели лечения постепенно вышли за рамки клинической ремиссии к новой, пока еще недостаточно сформулированной, концепции, называемой «устойчивая глубокая ремиссия», что предполагает состояние клинической, биологической, эндоскопической и, возможно, рентгенологической ремиссии [215, 528]. Использование подхода «лечить до цели» в ка-

честве конечной цели ведения больных БК предусматривает изменение естественного течения болезни [65].

Глобальное измерение активности БК, включающее клинические, эндоскопические, биохимические и патологические признаки, остается пока недоступным, и большинство практикующих гастроэнтерологов полагаются на свою общую клиническую оценку, которая является менее воспроизводимой, но более простой для принятия решений [477]. Однако в исследованиях, направленных на оценку течения БК и ее исходов, оценка активности заболевания необходима [365, 528]. Таким образом, важным, но уже недостаточным, остается измерение клинической активности с помощью основанных на симптомах различных балльных систем, таких как индекс активности БК (CDAI), индекс Харви — Брэдшоу, или простой индекс, оксфордский индекс или IOIBD (Интернациональная Организация ВЗК) и Cape Town индекс, которые страдают от субъективной интерпретации [58, 134, 198, 522]. Согласно пороговым значениям индекса Харви — Брэдшоу, определяющим клиническую ремиссию, они соответствуют 4 баллам и меньше. Однако в одном исследовании выявлено, что пороговое значение индекса Харви — Брэдшоу 1 балл являлось более точным для идентификации больных БК с эндоскопической ремиссией [62]. Сообщаемая рандомизированными клиническими исследованиями высокая частота ответа на плацебо (до 33 %) с использованием только клинических индексов тяжести БК, обосновывает необходимость более объективных методов оценки наличия и тяжести воспаления кишечника [493]. Золотым стандартом не только диагностики, но и оценки активности воспаления слизистой оболочки при БК, всегда являлась илеоколоноскопия, особенно с началом использования биологических препаратов и осознанием того, что для изменения естественного течения болезни оптимальной целью лечения может быть заживление слизистой оболочки [40, 433, 449]. Было доказано, что тяжесть и степень поражения слизистой оболочки влияют на течение заболевания и его прогноз [24]. Полное заживление слизистой оболочки у больных, получавших лечение в течение 2 лет после установления диаг-

ноза, являлось единственным фактором, позволяющим прогнозировать стойкую ремиссию без стероидов в течение последующих 4 лет [40]. В добиологическую эпоху проспективное исследование норвежской когорты больных БК продемонстрировало роль заживления слизистой оболочки через год после постановки диагноза в качестве предиктора меньшей последующей активности заболевания и потребности в агрессивном лечении [168]. Доказано, что достижение эндоскопической ремиссии после 3-месячного лечения анти-ФНО-α-препаратами является предиктором эндоскопической ремиссии в течение года [19]. Преимущество достижения эндоскопической ремиссии подтверждается результатами поддерживающей терапии инфликсимабом и адалимумабом с улучшением долгосрочных исходов заболевания в ходе наблюдения в среднем 30 мес, уменьшением потребности в хирургических резекциях, госпитализациях и снижением частоты рецидивов [194, 433, 449]. Таким образом, эндоскопия является важным шагом в оценке активности БК, но она имеет некоторые ограничения, связанные с инвазивностью процедуры и плохим комплаенсом больных, а также невозможностью осмотра тонкой кишки проксимальнее нескольких сантиметров терминального отдела подвздошной кишки и оценки более глубоких слоев стенки кишечника, т. е. трансмурального поражения, а также обнаружения экстрамуральных осложнений, с которыми непосредственно связано прогрессирование БК [51, 85, 133, 363]. Кроме того, не достигнуто соглашение относительно определения заживления слизистой оболочки и насколько достаточно определяемого эндоскопически частичного улучшения в ответ на лечение, чтобы улучшить клинические исходы [321]. Например, в ряде исследований, даже частичного заживления слизистой оболочки было достаточно, чтобы улучшить течение и исходы БК [19, 449]. Также остается неясным выбор наиболее подходящего расписания (режима) наблюдения эндоскопической активности БК. В настоящее время предполагается планирование исследования в каждом конкретном случае, когда результаты эндоскопии могут повлиять на ведение пациента с БК [133].

Для классификации активности заболевания были разработаны эндоскопические оценочные системы, валидизированные для последовательной и воспроизводимой оценки эндоскопической активности БК: Эндоскопический индекс тяжести БК (CDEIS), Простая эндоскопическая оценка БК (SES-CD) и шкала эндоскопической градации Rutgeerts [122, 313, 434]. Выявлена значимая корреляция SES-CD и SDEIS (коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен 0,938, $p < 0,0001$), которая сохраняется при оценке от неактивной до тяжелой эндоскопической активности, а также при сравнении изменений между эндоскопической активностью исходно и в ходе наблюдения [472]. Эндоскопическая балльная оценка является полезным инструментом для оценки степени активности БК и используется для мониторинга течения, в том числе прогрессирования заболевания для того, чтобы сориентировать специалиста в выборе решения относительно лечения [133]. Было высказано предположение о том, что заживление язв слизистой оболочки должно быть лучшим результатом, нежели оценка клинической ремиссии с помощью клинических индексов [125]. Позднее анализ данных исследования показал, что снижение на 26-й неделе лечения по меньшей мере на 50 % балльной оценки SES-CD или SDEIS, являлось предиктором ремиссии без кортикостероидов на 50-й неделе [153]. Преимуществом биномиальной оценки, использующей в качестве определения заживления отсутствие язв, является то, что это без труда распознается при БК [433].

В настоящее время отсутствует общепринятое определение гистологического заживления или стандартизованная гистологическая балльная система оценки [133]. Наличие нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки эпителия, повреждение эпителиальных клеток, а также увеличение содержания лимфоцитов и плазматических клеток, рассматриваются в качестве признаков активности заболевания [511]. Однако гистологическое заживление не обязательно совпадает с эндоскопической ремиссией [119].

Методы визуализации в разных плоскостях — УЗИ, КТЭ и МРЭ — зарекомендовали себя как валидные инструменты для мониторинга активности

воспалительного процесса в слизистой оболочке, оценки динамики трансмурального характера, а также диагностики экстрамуральных осложнений у пациентов с БК [133].

В систематическом обзоре G. Panes и соавт. [364] сообщается о высокой чувствительности и специфичности УЗИ в оценке активности БК (соответственно 85 и 91 %). Аналогичную чувствительность и специфичность в выявлении активной БК продемонстрировали допплеровское и усиленное контрастированием УЗИ, которые позволяют подчеркнуть характер васкуляризации [329]. Для увеличения чувствительности УЗИ в обнаружении сегментов с активной БК вводят невсасывающиеся растворы, кроме того, контрастирование просвета кишки повышает точность метода при оценке поражений при БК в ободочной кишке [368]. Однако выявлено, что УЗИ с контрастированием позволяет значительно лучше, чем допплеровское УЗИ, классифицировать тяжесть поражений, установленных при эндоскопии [164, 423]. E. Calabrese и соавт. [80] разработали количественный показатель для оценки повреждений тонкой кишки при БК, обнаруживаемых при УЗИ тонкой кишки с контрастированием, называемый индексом сонографических поражений при БК (SLIC). Данный индекс оценивает толщину стенки кишки, диаметр просвета, протяженность и количество поврежденных участков, кроме того, свищи, повреждение жировой ткани брыжейки, абсцессы и лимфатические узлы. КТ является валидным инструментом для исследования просветных и внепросветных осложнений БК, обладая в настоящее время преимуществом в виде широкой доступности и стандартизированности метода [363, 364].

Благодаря диагностической точности МРТ приобретает все большее значение в ведении больных БК, особенно молодых, нуждающихся в многократных исследованиях в течение своей жизни [91]. Продолжают разрабатываться протоколы МР-визуализации. Различные МРТ-признаки были предложены в качестве биомаркеров активности болезни Крона [182, 188, 212, 310].

Для оценки активности БК существуют специфические МРТ-признаки, которые могут быть количественно измерены с помощью стандартных прото-

колов, когда получают быстрые последовательности, неусиленные Т2-ВИ и усиленные гадолинием Т1-ВИ [155, 249]. Эти протоколы позволяют получить изображение в пределах одной задержки дыхания с ограничением перистальтических артефактов, с внутривенным введением контрастирующего вещества, которое позволяет обнаружить усиление сигнала от стенки кишечника и мезентериальных сосудов. Для лучшей визуализации требуется адекватное растяжение кишечника с помощью энтеральных либо пероральных контрастирующих препаратов — МРЭ [341].

Исследуются специальные последовательности и методики МРТ, в том числе ДВИ, которые направлены на дальнейшее улучшение количественных и качественных диагностических возможностей данного метода в обнаружении активности и степени тяжести БК [23, 309]. МРТ-изменения, связанные с наличием воспаления, включают в себя утолщение стенки, постконтрастное усиление сигнала от стенки кишки после введения контрастирующего вещества, наличие отека стенки, язв, а также экстрамуральных изменений, таких как признак «расчески» и увеличенных лимфатических узлов [188]. Основные МРЭ-признаки, используемые для оценки активности болезни, включают в себя толщину стенки, интенсивность сигнала на Т2-ВИ и контрастирование стенки кишечника на Т1-ВИ [531]. Наиболее проверенными МРЭ-признаками активности БК считаются толщина стенки и интенсивность сигнала на Т2-ВИ, поскольку в их основе лежит трансмуральный отек и воспалительная инфильтрация стенки кишки, которые приводят к ее утолщению и повышению интенсивности сигнала на Т2-ВИ на МРЭ [309]. Полезны также МРТ-признаки экстрамурального воспаления, такие как признак «расчески», увеличение лимфатических узлов и симптом «стелющегося жира», хотя их связь с активностью заболевания в литературе описывают менее постоянно [309].

J. Rimola и соавт. [421], использовавшие в качестве эталона эндоскопическую оценку SDEIS, статистически значимые различия между отсутствием и наличием воспаления в стенке кишки указывают на следующие МРЭ-признаки: толщина стенки, усиление интенсивности сигнала от стенки кишки

на Т2-ВИ, относительное повышение контрастности, наличие отека, язв, псевдополипов и увеличение лимфатических узлов ($p < 0,001$).

Для повышения точности МРТ в определении активности БК предложена комбинация некоторых характерных МРТ-признаков, что позволило разработать и валидизировать упрощенную балльную оценку МР-индекса активности (MaRIA) в каждом подвздошно-толстокишечном сегменте [420, 421]. Определению заживления слизистой оболочки соответствовало значение индекса MaRIA менее 7 баллов, а определению заживления язв — значение менее 11 баллов [420]. Такие МРЭ-признаки, как утолщение стенки в миллиметрах ($p = 0,007$), относительное контрастное усиление ($p = 0,01$), отек стенки ($p = 0,02$) и изъязвления ($p = 0,003$) являлись независимыми предикторами эндоскопической оценки SDEIS в каждом сегменте при илеоколоноскопии ($r = 0,82$, $p < 0,001$) [420]. Индекс MaRIA также значимо коррелировал с общим баллом CDEIS ($r = 0,78$), концентрацией СРП ($r = 0,53$) и индексом Харви — Брэдшоу ($r = 0,56$), а также с балльной оценкой SES-CD ($r = 0,83$, $p < 0,001$) [421]. Только для индекса MaRIA установлено пороговое значение 11 для определения тяжелых воспалительных поражений в исследуемом сегменте с точностью 96 %, а также значение менее 7 баллов, которое согласуется с заживлением слизистой оболочки по данным CDEIS менее 3,5 баллов, с точностью 83 % [421]. Несмотря на то, что была продемонстрирована надежность индекса MaRIA в оценке ответа на лечение у больных БК, существуют ограничения, связанные с тем, что индекс MaRIA не принимает во внимание общую длину пораженного сегмента [358]. Кроме того, воспроизводимость индекса MaRIA у больных без предварительного растяжения толстой кишки, которое предъявляет особые требования к верификации изъязвлений слизистой оболочки, нуждается в дополнительном исследовании [309].

Качественная оценка МР-томограмм с использованием ДВИ была разработана при обследовании 40 больных БК, которым проводилась МР-колонография без специальной подготовки ободочной кишки, с ДВИ-оценкой и последующей контрольной колоноскопией в течение 48 ч [361] Устанавлива-

ли наличие или отсутствие (0 или 1 балл соответственно) шести различных МРЭ-признаков в 6 сегментах: в прямой кишке, сигмовидной, левой половине толстой кишки, в поперечной ободочной кишке, правой половине толстой кишки и в подвздошной кишке. Общую оценку МР-томограмм рассчитывали путем сложения значений в каждом сегменте, она имела диапазон от 0 до 6 баллов. Тяжесть эндоскопических поражений оценивали в каждом сегменте и в целом с помощью эндоскопического индекса SES-CD, с которым коррелировала МР-оценка по сегментам ($r = 0,57$; $p < 0,001$) и в целом ($r = 0,54$; $p < 0,001$), причем наличие гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (ОШ = 2,67; $p = 0,01$) и утолщение стенки кишки (ОШ = 10,03; $p < 0,001$) являлись независимыми предикторами эндоскопического воспаления в толстой кишке. Значение сегментарной оценки в качестве предиктора эндоскопического воспаления в толстой кишке составило больше 2 баллов с чувствительностью и специфичностью 58,3 и 84,5 %, соответственно (AUC = 0,78, $p < 0,0001$) [361].

Основными проблемами систем оценки на основе МРТ-признаков являются искусственные ограничения в описании общего бремени болезни, поскольку при МРЭ исследуют всю тонкую кишку, но только терминальный отдел подвздошной кишки оценивается индексами, кроме того, не оценивается протяженность поражения вовлеченного сегмента [440]. Для глобальной оценки бремени болезни в последнее время были сосредоточены усилия на разработке балльной системы, которая учитывала бы клиническую, эндоскопическую и рентгенологическую информацию так называемого индекса Леманна [370]. Индекс Леманна может служить инструментом для измерения динамики в оценке тяжести БК при прогрессировании болезни в ходе медикаментозного лечения или хирургических вмешательств [370].

Однако инвазивные исследования не подходят для частого использования, поэтому для подтверждения воспалительного бремени болезни полезны лабораторные показатели, полученные неинвазивно, такие как содержание СРП, а также фекальные маркеры, например кальпротектин, в качестве суррогатных признаков воспаления кишечника и, следовательно, в качестве по-

тенциальных симптомов активности БК, для выявления больных, нуждающихся в дальнейшем обследовании [133].

Были предложены многочисленные биомаркеры, однако необходимы доказательства в поддержку целесообразности их использования в ведении и мониторинге больных БК в повседневной практике.

Короткий период полураспада делает СРП полезным показателем для выявления и контроля активности БК в ходе наблюдения [82, 507]. Кроме того, ранняя нормализация содержания СРП являлась предиктором устойчивого ответа на анти-ФНО-α-терапию, тогда как исходно более высокое значение СРП ассоциировалось с худшим ответом [304].

Фекальные биомаркеры, такие как кальпротектин и лактоферрин, оказались полезными в ведении больных БК, поскольку значимо коррелировали с эндоскопическими индексами и гистологическими признаками активности БК с вовлечением в патологический процесс толстой кишки [78, 79, 470]. Дифференцируя различную степень воспаления кишечника, ФК превзошел СРП и клинические индексы активности в корреляции с эндоскопическим индексом SES-CD [452]. Было доказано, что ФК можно использовать для мониторинга активности БК, оценки течения заболевания и ответа на лечение [133]. Использование ФК в качестве суррогатного маркера заживления слизистой оболочки используется в клинических испытаниях, при этом рекомендованное пороговое значение 250 мкг / г прогнозирует с 94 % чувствительностью и 62 % специфичностью эндоскопический балл CDEIS ≤ 3 [128].

Таким образом, необходима адаптированная к пациенту стратегия наблюдения и контроля активности заболевания с выбором оптимальной комбинации лабораторных маркеров и процедур, которые наилучшим образом оценивают бремя воспаления, ответ на лечение и прогрессирование БК.

1.5. Влияние базисной терапии на клинические исходы и прогрессирование болезни Крона. Показания к хирургическому лечению

В связи с неизвестностью этиологии и пожизненным характером течения заболевания, лечение БК в реальной практике проводится на основе имеющихся знаний. В популяционном исследовании предположено, что иммуносупрессоры и блокаторы ФНО-α могут снизить частоту оперативных вмешательств при БК [399]. Однако иммуносупрессоры и анти-ФНО-α могут быть менее эффективными, если их назначают уже при осложненной форме БК [380]. G. W. Moran и соавт. [332] обнаружили, что назначение иммуносупрессоров и блокаторов ФНО-α на стадии развития осложнений БК ассоциировано с высоким риском оперативного вмешательства, в то время как более раннее назначение лечения снижало потребность в операции. Авторы сделали вывод о том, что позднее назначение иммуносупрессоров и блокаторов ФНО-α повышает вероятность неэффективности лечения [332]. В противоположность этому, J. Cosnes и соавт. [104] выявили, что более широкое использование иммуносупрессоров между 1978 и 2002 г. не коррелировало со снижением частоты потребности в хирургических вмешательствах. Неоднородность результатов различных исследований может быть связана с тем, что в прошлом исследователи не соотносили сроки инициации лечения иммуносупрессорами и (или) анти-ФНО-α-препаратами и сроки появления осложнений БК [205, 488]. Назначение иммуносупрессоров и анти-ФНО-α-препаратов при воспалительной форме БК до развития осложнений было связано с меньшей потребностью в хирургических вмешательствах [332]. В рандомизированных клинических испытаниях инициирование лечения до развития у больных осложнений также было связано с большей их эффективностью [96, 126, 140, 194, 433]. Однако результаты рандомизированных контролируемых исследований не могут полностью соответствовать решениям, которые принимают врачи в повседневной практике, поскольку стриктурирующие и пенетрирующие осложнения являются, как правило, критериями исключения или недос-

таточно учитываемы в ходе исследований [332]. В связи с этим наблюдательные когорты являются лучшим доказательством, которое имеется в распоряжении врачей для принятия важных клинических решений [332].

Известно, что хирургическое лечение не излечивает больных от БК [38]. Изначально показаниями к хирургическому лечению являлись классифицируемые на две группы осложнения — пенетрирующие и непенетрирующие [189, 190]. Позже, с учетом обнаружения роли гена NOD2/CARD15 в качестве независимого предиктора стриктурирующих осложнений и связанной с ними потребности в хирургическом лечении, было предложено классифицировать показания к хирургическому лечению на три группы — пенетрирующие и стриктурирующие осложнения и другие, доля которых составила около 25 % [26]. При анализе факторов, влиявших на решение вопроса о первичном хирургическом вмешательстве, было установлено, что генотип NOD2/CARD15 (ОШ = 3,58; ДИ = 1,21…10,5) и стриктурирующий фенотип на момент постановки диагноза (ОШ = 9.34; ДИ = 2.56…33.3) были независимыми предикторами потребности в хирургическом вмешательстве [26].

В недавнем обзоре ECCO [417] алгоритм ведения больных с фибростенозирующей БК и установленной кишечной непроходимостью предполагает обязательную госпитализацию и наблюдение мультидисциплинарной группой специалистов, включающей гастроэнтеролога, колопроктолога, рентгенолога и, при необходимости, патоморфолога. В таких случаях необходима визуализация, которая позволяет оценить стенозирующее осложнение — определить локализацию стриктуры, ее протяженность, степень сопутствующего воспаления, а также наличие признаков осложнения, влияющих на выбор лечебных подходов, таких как абсцесс, флегмона, или признаков злокачественной опухоли [417]. Противовоспалительную терапию следует рассматривать только если стенозирование стенки кишки сопровождается воспалительным компонентом, поэтому важно определение наличия воспалительного процесса в стриктуре [417]. В настоящее время отсутствует какое-либо медикаментозное лечение фибростенотических стриктур кишечника [261].

Лечебная тактика зависит от локализации и протяженности стриктуры, степени сопутствующего воспаления, а также наличия признаков абсцедирования [417].

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно изучено влияние базисной терапии на клинические исходы в ходе ведения больного в обычной врачебной практике у пациентов с воспалительной и осложненными формами БК. Кроме того, нерешенным вопросом остается определение показаний к хирургическому лечению, которые устанавливают и формулируют совместно специалисты гастроэнтерологи и колопроктологи в рамках междисциплинарного подхода.

1.6. Клинические исходы и прогноз болезни Крона

1.6.1. Характеристика неблагоприятных исходов болезни Крона. Определение краткосрочного и долгосрочного прогноза

С появлением лечения, способного изменить естественное течение заболевания и приостановить его прогрессирование, важное значение придается оценке прогноза на ранней стадии БК. Она позволяет разработать оптимальные лечебные подходы, соответствующие тяжести заболевания [283, 414]. Вместе с тем отсутствует консенсуальное определение инвалидизирующего и (или) тяжелого течения БК, но, как правило, используют все или один из перечисленных ниже факторов для определения тяжелой эволюции в течение первых лет болезни: длительно существующие симптомы, повторяющиеся обострения с госпитализацией или без нее, развитие необратимого пенетрирующего и (или) стриктурирующего поражения, потребность в повторных курсах стероидов и хирургических вмешательствах [38]. Используя различные комбинации этих критериев, согласующиеся данные из трех независимых когорт пациентов — две из специализированных центров и одна популяционная когорта — позволили установить, что наличие при постановке

диагноза перианальных поражений и (или) подвздошно-толстокишечной (L3) локализации и (или) возраста менее 40 лет, а также потребность в назначении системных стероидов ассоциируются с высоким риском инвалидизирующего заболевания в течение последующих 5 лет [49, 291]. Если у пациента имеются два или более из перечисленных выше предикторов, Консенсус ECCO [38] указывает на целесообразность назначения тиопуринов и (или) биологических препаратов на ранней стадии болезни. Однако эти предикторы имеются у значительной части больных БК. В недавнем проспективном клиническом наблюдении их применение было поставлено под сомнение [100].

В клинических исследованиях основанием для определения неблагоприятного (прогрессирующего) или тяжелого (инвалидизирующего, осложненного) течения БК является оценка характера развития болезни за определенный период наблюдения [49]. При этом оценивают такие параметры, как прогрессирование фенотипа БК, т. е. переход воспалительной формы заболевания в стриктурирующую или пенетрирующую форму с развитием стриктурирующих и (или) пенетрирующих (свищи, абсцессы, воспалительные инфильтраты) осложнений, потребность в госпитализации и (или) хирургическом лечении, отсутствие ответа на терапию, сохраняющиеся длительно симптомы, развитие стероидозависимости или стероидорезистентности, а также необходимость раннего назначения стероидов, иммуносупрессоров и анти-ФНО-α-препаратов. В своем исследовании F. Schnitzler и соавт. [450] конкретизировали понятие агрессивного течения БК, дифференцируя его от легкого или спокойного, при установлении у больных пенетрирующих и (или) стриктурирующих осложнений, связанных или не связанных с оперативным лечением, а также потребность в назначении иммуносупрессивной терапии.

Многие исследования посвящены выявлению факторов риска неблагоприятного исхода, к которому относят прежде всего прогрессирование воспалительной формы болезни до осложненных форм и (или) потребность в хирургическом вмешательстве [49, 305, 366, 454, 484]. При этом, по мнению некоторых авторов, ранний прогноз охватывает период наблюдения до 3 лет [444]. По

мнению других исследователей, определение долгосрочного прогноза с учетом общепринятого минимального периода наблюдения, необходимого для определения легкого течения болезни, при котором отсутствует потребность в назначении иммуносупрессоров или оперативном лечении, должно охватывать период не менее 5 лет [24, 267, 449, 450]. S. Liu и соавт. [287] дали определение спокойному течению БК, как отсутствию в течение более 4 лет потребности в хирургическом вмешательстве и в иммуносупрессорах. M. F. Neurath и соавт. [343] указывают на недостаточность среднесрочного наблюдения исходов в течение 1 года при оценке прогностической значимости заживления слизистой оболочки, предлагая при лечении пожизненных заболеваний уделять больше внимания долгосрочной перспективе (более 3 лет).

Таким образом, требуется дальнейшая оценка существующих определений неблагоприятного исхода БК, в том числе исследование прогностических факторов исходов в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективе.

1.6.2. Прогностическая значимость демографических, клинических и фенотипических признаков

Несколько сообщений в публикациях указывают на ассоциацию половых различий с исходами БК. По данным N. Gupta и соавт. [191], повышение риска хирургических вмешательств в педиатрической практике у больных БК определялось женским полом, в то время как в других исследованиях фактором риска хирургического лечения, а также повторного оперативного вмешательства по поводу БК был мужской пол [320, 515]. Однако в большом ретроспективном популяционном исследовании женский пол являлся фактором риска развития послеоперационного рецидива [53]. В долгосрочном проспективном исследовании мужской пол являлся фактором прогрессирования фенотипа БК с развитием стриктурирующих и пенетрирующих осложнений [305].

В двух проспективных исследованиях возраст больных БК на момент установления диагноза менее 40 лет являлся независимым фактором повышенного риска потребности в последующем оперативном вмешательстве [427, 474]. В работе L. Beaugerie и соавт. [49] возраст менее 40 лет был независимым фактором тяжелого течения БК в последующие 5 лет наблюдения. В свою очередь, протективная прогностическая роль возраста более 40 лет относительно потребности в оперативном лечении и частоты клинических рецидивов была выявлена F. L. Wolters и соавт. [521]. Однако в большом ретроспективном популяционном исследовании возраст от 45 до 59 лет был связан с более высоким риском хирургического вмешательства [53]. С результатами этого исследования согласуются данные K. M. Tarrant и соавт. [485], согласно которым, у пожилых больных с БК на момент установления диагноза, скорее всего, уже будут иметься стриктурирующие осложнения.

Фенотипу БК при постановке диагноза уделялось наибольшее внимание как фактору прогрессирования заболевания. Несмотря на то, что в исследовании E. Louis и соавт. [295] в течение продолжительного наблюдения локализация БК оставалась устойчивым признаком, она являлась лучшим предиктором, связанным с формой заболевания, т. е. вовлечение в патологический процесс подвздошной кишки чаще приводило к формированию стриктурирующей, а ободочной кишки — пенетрирующей формы БК. В многолетнем популяционном исследовании локализация БК в тонкой кишке и стриктурирующая форма болезни на момент установления диагноза были прогностическими факторами для хирургического лечения [427]. В исследовании P. L. Lakatos и соавт. [257] независимыми предикторами прогрессирования фенотипа БК от воспалительной до стриктурирующей и (или) пенетрирующей формы были тонкокишечная локализация болезни и наличие перианальных поражений. Вовлечение в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ также было сопряжено с более частым развитием стриктурирующей и пенетрирующей форм БК, с потребностью в дополнительной госпитализации, более значимой частотой хирургических вмешательств [90]. В недавнем иссле-

довании вовлеченность в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ, а также потребность в системных стероидах были связаны с ранним прогрессированием БК от воспалительного фенотипа БК до стриктурирующего или пенетрирующего [305]. Неблагоприятным прогностическим признаком потребности в колопроктэктомии являлось сочетание поражения БК прямой кишки с перианальными свищами [203]. Наличие перианальной локализации БК и потребность в стероидах при установлении диагноза были независимыми факторами риска последующего инвалидизирующего течения заболевания, которое, по определению авторов, подразумевало (любой признак): два или более курса стероидов в год, госпитализацию, прием иммуносупрессоров, хирургическое лечение, формирование стероидозависимости, наличие постоянных, сохраняющихся дольше 12 мес симптомов [49]. В ретроспективном исследовании 361 больного БК независимые прогностические факторы развития тяжелого заболевания, характеризующегося клинически значимым необратимым повреждением кишечника, включали в себя наличие перианальных поражений, подвздошно-толстокишечную локализацию, стриктурирующую форму заболевания, уменьшение массы тела более чем на 5 кг и потребность в приеме стероидов при постановке диагноза [291]. В ряде исследований наличие перианальной локализации болезни при установлении диагноза связано с прогрессированием к более тяжелому фенотипу болезни, в том числе стриктурирующей форме заболевания [257, 485].

Значение фенотипических признаков БК при установлении диагноза в качестве предикторов частоты клинического обострения и потребности в хирургическом лечении продемонстрировано в многоцентровом исследовании 358 больных БК, находившихся под наблюдением в течение 10 лет, в котором у пациентов с поражением верхнего отдела ЖКТ имелся повышенный риск возникновения клинического рецидива, тогда как колит Крона имел протективное значение для потребности в хирургической резекции [521]. В проспективном исследовании 345 пациентов также установлена протективная роль локализации БК в толстой кишке в отношении раннего хирургического

вмешательства, определяемого 3-летним периодом после установления диагноза, тогда как факторы риска, связанные с ранней операцией, включали в себя поражение тонкой кишки и потребность в системных стероидах в течение первых 6 мес заболевания [444]. В ретроспективном популяционном исследовании 1936 пациентов с БК риск хирургического вмешательства и послеоперационного рецидива был связан с вовлечением в патологический проуесс любого сегмента тонкой кишки и наличием перианальных свищей при установлении диагноза [53]. Результаты недавнего исследования показали, что у пациентов с БК тощей кишки имеется значительно более высокий риск развития стриктурирующей формы заболевания [265].

В консенсусе ECCO по болезни Крона предшествующая аппендэктомия и статус курения рассматриваются в качестве установленных факторов риска начала (возникновения) заболевания [131]. Кроме того, в исследовании J. Cosnes и соавт. [106] указание на аппендэктомию в анамнезе было связано с развитием стриктурирующей формы БК. Результат мета-анализа 9 исследований показал двукратное увеличение риска развития БК на фоне курения [308]. Большее число исследований посвящены его прогностической роли. Многофакторный анализ в исследовании 3000 пациентов показал, что у некурящих был меньший временной интервал активной болезни, по сравнению с легкими (1–10 сигарет в день) и заядлыми (более 10 сигарет в день) курильщиками (33 % против 38 и 41 % соответственно ($p < 0,0001$) [456]. При сравнении фенотипа заболевания у 311 больных с длительностью задержки установления диагноза менее 8 лет выявлено независимое влияние статуса курения на вероятность прогрессирования БК от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей формы [386]. Это подтверждают результаты другого исследования, в котором у курильщиков с БК имеется более высокий риск развития тяжелого течения БК, в том числе стриктурирующей и пенетрирующей форм заболевания, и более высокий риск потребности в хирургическом вмешательстве по поводу БК [295]. В проспективном исследовании 345 пациентов курение также было фактором риска раннего хирургического

вмешательства [444]. Негативная роль курения как фактора риска прогрессирования заболевания от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей формы БК была также выявлена в исследовании I. C. Lawrance и соавт. [264]. В ретроспективном исследовании 506 больных БК у курильщиков, по сравнению с некурящими, отношение шансов прогрессирования воспалительной формы БК в стриктурирующую или пенетрирующую форму составило 2,02 (ДИ = 1,30…3,16) [256]. В недавнем когортном исследовании 3224 пациентов у курильщиков реже наблюдалась БК толстой кишки, чем у некурящих (7,9 % против 10,9 %, $p < 0,05$), но более вероятна перианальная (29,5 % против 26,2 %, $p < 0,05$) и стриктурирующая форма болезни (22,5 % против 19,3 %, $p < 0,05$) [351]. В других исследованиях также наблюдалась отрицательная корреляция курения и колита Крона [22, 351]. При этом ранее была выявлена положительная корреляция статуса курения с локализацией БК в подвздошной кишке [286]. Однако в целом ряде исследований вообще не обнаружено какой-либо связи курения с локализацией заболевания [101, 452, 494, 527]. В проспективном 10-летнем наблюдении 174 больных БК риск потребности в оперативном вмешательстве у курильщиков, особенно у женщин, был выше, по сравнению с некурящими [482]. В исследовании 182 пациентов, перенесших операцию по поводу БК, курение было независимым фактором риска развития клинического, эндоскопического и хирургического послеоперационных рецидивов [108]. Была выявлена роль курения при оценке ответа на медикаментозное лечение больных БК. Анализ клинических результатов одного из исследований показал, что ответ на эпизодическое использование инфликсимаба имелся у 73 % некурящих, по сравнению лишь с 22 % среди курильщиков ($p < 0,001$) [373]. Вместе с тем курение не влияло на клинический исход у пациентов со свищевой формой БК [373]. Недавно при опросе 1170 пациентов с БК в Испании обнаружено, что курение являлось независимым предиктором потребности в иммуносупрессорах и биологической терапии для поддержания ремиссии [351]. В исследовании 474 пациентов с БК риск обострения болезни, использования стероидов и иммуносупрессоров

был ниже у тех, кто прекратил курить, чем у продолживших курение, причем отсутствовала какая-либо разница между бывшими курильщиками и некурящими [107]. Наконец, в недавно опубликованных результатах исследования констатируется, что курение являлось независимым фактором риска развития БК и связано с более тяжелым, рефрактерным течением болезни [372].

1.6.3. Прогностическая значимость лабораторных, серологических игенетических признаков

Содержание СРП рассматривают в качестве одного из критериев диагностики БК, показателя активности заболевания, а также предиктора рецидива или ответа на лечение [32, 392]. Так, Y. Consigny и соавт. [98] для уточнения прогностической роли биологических маркеров воспаления, каждые 6 нед. исследовали лабораторные параметры у пациентов с индуцированной клинической ремиссией БК. При этом с помощью многофакторного анализа были установлены два маркера, прогнозировавшие рецидив,— содержание СРП более 20 мг/л и СОЭ более 15 мм/ч. Была получена бинарная биологическая прогностическая оценка: «негативная», когда оба показателя были ниже этих пределов и «позитивная» в противном случае [98]. При позитивной прогностической оценке наблюдался высокий риск возникновения краткосрочного рецидива (ОШ = 8,0, ДИ = 2,8…22,9), с чувствительностью 89 % и специфичностью 43 %. Авторы пришли к выводу, что оценка этих простых лабораторных показателей может помочь в прогнозе ремиссии у больного БК в течение ближайшего периода наблюдения [98]. Прогностическая ценность содержания СРП для исхода БК была продемонстрирована в популяционном исследовании 200 больных БК [206]. Несмотря на отсутствие значимых различий в показателях СРП у больных с различной формой БК при установлении диагноза, наблюдалась достоверная связь между содержанием СРП в дебюте БК и риском потребности в операции у больных с терминальным илеитом, с пороговым значением выше 53 мг/л (ОШ = 6,0, ДИ = 1,1…31,9, p =

0,03), что позволило авторам рассматривать содержание СРП в качестве предиктора потребности в хирургическом вмешательстве у больных БК [206].

У больных с ремиссией БК в ходе однолетнего наблюдения ФК служил предиктором обострения с чувствительностью 90 % и специфичностью 83 % [491]. Концентрация ФК более 139 мкг/г была установлена в качестве прогностического фактора риска обострения БК, но только для локализации поражения в толстой кишке (AUC = 0,649, p = 0,056) [132]. Позднее, в ходе однолетнего наблюдения V. García-Sánchez и соавт. [172] установили, что у пациентов с БК и концентрацией ФК больше 200 мкг/г была в четыре раза выше вероятность обострения, но с более низкой точностью при локализации болезни в подвздошной кишке. В другом исследовании было выявлено, что у больных БК с ремиссией заболевания концентрация ФК больше 340 мкг/г являлась независимым прогностическим фактором 18-кратного риска обострения БК в течение года с чувствительностью 80 % и специфичностью 90,7 % [227]. Позднее также была продемонстрирована точность ФК в прогнозе обострения БК (AUC = 0,83) с чувствительностью 78 % (ДИ = 72…83) и специфичностью 73 % (ДИ = 68…77), но с большей точностью для БК с вовлечением в патологический процесс толстой кишки [312]. При сравнении изменения концентрации ФК у 19 больных с активной БК перед инициацией новой терапии, включавшей в себя разнообразные базисные препараты, и через 4–6 мес спустя авторы выявили большее изменение средней концентрации ФК у «ответчиков» (балльная оценка SES-CD 2 и меньше или снижение на 2 степени тяжести) или частичных «ответчиков» (снижение на 1 степень тяжести балльной оценки SES-CD), чем у «неответчиков» [473]. Существующий разброс изначальных значений ФК подчеркивает проблему оценки клинически значимого изменения его концентрации. Интересно, что концентрация ФК, которая существенно снизилась к 14-й неделе при достижении ремиссии БК на фоне индукции системными стероидами и анти-ФНО-α-препаратами, не являлась предиктором обострения в ходе последующего наблюдения в течение года [252].

Слабая корреляция клинических и эндоскопических систем оценки активности БК является весомым аргументом в пользу включения объективных лабораторных маркеров воспаления в оценочные индексы. Доказана оптимизация специфичности панели биомаркеров при их комбинации с КТЭ при корреляции с эндоскопической активностью воспаления (r = 0,699) с наибольшим вкладом в модель линейной регрессии содержания ФК [150].

Таким образом, дальнейшее исследование биомаркеров в качестве предикторов ответа на лечение и исходов заболевания, а также суррогатных маркеров активности БК обусловлено перспективностью их использования для оценки прогноза и контроля индивидуальной активности заболевания в повседневной практике.

Многие исследования проводились для оценки прогностической роли серологических маркеров при БК. В исследовании E Israeli. и соавт. [219] впервые было выявлено, что в 38 образцах сыворотки 32 больных БК антитела ASCA-IgG и ASCA-IgA имелись у 31,3 % пациентов еще до установления диагноза. F. D. Van Schaik и соавт. [447] обнаружили антитела ASCA-IgG, ASCA-IgA, pANCA, анти-OmpC и анти-CBir1 в 77 образцах индивидуумов, у которых в последующем развилась БК. Было выявлено, что иммунный ответ в виде продукции anti-ASCA, anti-OmpC, anti-I2 и anti-cBir1 связан с ранним началом БК, стриктурирующей или пенетрирующей формой заболевания и потребностью в ранней операции по поводу БК тонкой кишки [36, 154, 501]. Эти данные согласуются с результатами исследования, показавшего связь некоторых серологических маркеров со стриктурирующей формой БК и более высокой потребностью в хирургическом лечении [414]. Недавно проведенный мета-анализ позволил оценить роль серологических маркеров иммунного ответа на компоненты бактерий в прогрессировании БК, продемонстрировав наиболее высокий риск осложнений и потребности в хирургических вмешательствах, связанный с anti-OmpC [524]. При наблюдении 139 детей больных БК ASCA позитивность в начале заболевания была связана с более

ранним развитием осложнений, рецидивирующим течением и потребностью в оперативном лечении [28].

Интересно, что наличие anti-pANCA ассоциировалось с менее тяжелым течением БК, фенотипом, напоминающим ЯК, и было отрицательно связано с развитием осложнений со стороны тонкой кишки [501, 502]. В мета-анализе 10 когортных (n = 2365) и 14 случай — контроль (n = 1887) исследований ASCA-позитивность являлась фактором риска для начала БК в раннем возрасте, вовлечения в патологический процесс подвздошной кишки, развития осложненной формы болезни, перианальной БК и потребности в хирургическом лечении [530]. Таким образом, результаты исследований серологических предикторов тяжести БК показывают, что пациенты с более сильным иммунным ответом на антимикробные пептиды более склонны к развитию ранних осложнений БК [48]. Установлена прогностическая роль ASCA-IgA и ASCA-IgG в развитии осложненных форм БК, с чувствительностью 87,5 и 83,3 % соответственно и специфичностью 47,4 и 55,3% соответственно [88].

Таким образом, установлена прогностическая роль серологических маркеров иммунного ответа в оценке риска неблагоприятного течения БК, однако распределение больных по фенотипу в исследованиях проводилось, согласно Монреальской классификации, без дифференциации больных, имеющих только пенетрирующие осложнения, от таковых с пенетрирующими и стриктурирующими осложнениями.

Продолжает быть очень привлекательной идея идентификации генетических вариантов, по которым можно предсказать прогноз БК, так как вариабельность генов с течением времени не меняется. Однако, несмотря на растущее число выявленных локусов предрасположенности к БК, лишь очень немногие варианты были статистически значимо связаны с исходом болезни и ее прогнозом [92]. Помимо установленной связи гена NOD2/GARD15 с предрасположенностью к БК, наличие его полиморфных аллелей (Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007insC) ассоциировалось с агрессивным течением заболевания, т. е. с более высоким риском развития стриктур кишечника [15, 26,

274]. Наличие этих полиморфизмов связано с ранним возникновением потребности в первой операции по поводу БК [26] и сокращением периода клинической хирургически-индуцированной ремиссии [408]. В исследовании 1656 пациентов с БК более тяжелое течение БК, определяемое молодым возрастом начала заболевания и более высокой потребностью в хирургических вмешательствах, также ассоциировалось с увеличением числа вариантов генов NOD2, IBD5, DLG5, ATG16L1, IL23R [517]. Результаты многих исследований являлись доказательством того, что основные варианты CARD15/NOD2 тесно связаны с подвздошной локализацией БК [20, 117, 517]. Повышение риска развития стриктурирующей формы БК при наличии, по крайней мере, одной полиморфной аллели гена NOD2/CARD15 продемонстрировано в метаанализе 42 исследований (ОШ = 1,94, ДИ = 1,61…2,34) [142]. В ретроспективном исследовании Н. В. Семенова и соавт. [543] в группе пациентов с осложненными формами течения БК была значительно выше частота носительства аллеля 3020*InsC гена NOD2/CARD15, по сравнению с группой пациентов с воспалительной формой БК (27 % против 8,3 %; p = 0,02). В недавно опубликованных результатах многоцентрового, проводимого в Европе, ретроспективного исследования ген NOD2/CARD15 выявлен в качестве наиболее значимого прогностического фактора подвздошной локализации, стриктурирующей и пенетрирующей формы БК [92]. В этом же исследовании в качестве предиктора вовлечения в патологический процесс подвздошной кишки и стриктурирующей формы БК была обнаружена мутация гена JAK2 [92]. Однако в ходе многоцентрового Европейского исследования, направленного на определение роли генов в развитии определенного фенотипа заболевания, проводилось не менее чем 10-летнее наблюдение 1528 больных БК, и полиморфизм генов NOD2 (p = 0,000036) и JAK2 (p = 0,031) являлся фактором, связанным с подвздошной локализацией БК, тогда как только полиморфизм гена NOD2 был ассоциирован со стриктурирующим фенотипом БК (p = 0,00015) и риском резекции кишки (p = 0,00021) [93]. В исследовании 66 пациентов с илеоцекальной локализацией БК потребность в хирургиче-

ском вмешательстве определялась наличием однонуклеотидного полиморфизма rs4958847 в гене IRGM, тогда как существовала негативная ассоциация между полиморфизмом S602I гена TLR1 и поражением подвздошной кишки [387]. Интересно, что полиморфизм гена NOD2/CARD15 связан не только с резекцией кишечника при установлении диагноза, но и с необходимостью повторных хирургических вмешательств по поводу БК [26]. При обследовании 194 больных клиническими предикторами повторной операции были стриктурирующая (ОР = 4,18, p = 0,022) и пенетрирующая (ОР = 3,97, p = 0,024) формы БК, а ген SMAD3 в гомозиготном состоянии являлся независимым предиктором повышенного риска повторной операции и более короткого временного интервала до нее [163]. В свою очередь, в этом исследовании ген NOD2 не был ассоциирован с повышенным риском возникновения хирургического рецидива [163]. Недавно проведенный мета-анализ показал, что наличие двух мутаций гена NOD2 является сильным предиктором осложненного течения заболевания, в то время как роль только одной мутации слаба [18]. Некоторые исследователи пытались также обнаружить связь вариабельности генов с ответом на медикаментозное лечение [114]. Эффективность инфликсимаба объясняется отчасти индукцией апоптоза активированных Т-лимфоцитов. Были обнаружены полиморфизмы в генах апоптоза, прогнозирующие ответ на лечение инфликсимабом при воспалительной и свищевой формах БК [211]. К настоящему времени опубликовано недостаточно результатов исследований относительно влияния полиморфизмов гена ФНО-α на исходы БК [340]. Следует отметить, что вследствие большой роли факторов внешней среды в патогенезе заболевания с помощью генетических маркеров, вероятно, никогда нельзя полностью предсказать течение БК и возможность развития осложнений, но они должны быть соотнесены с другими признаками, например с клиническими данными, для создания соответствующего многокомпонентного прогностического инструмента [48]. С другой стороны, точная и подробная информация о фенотипе (форме и локализации) заболе-

вания чрезвычайно важна в генетических исследованиях, особенно при оценке признака, влияющего на клинические показатели [144].

Таким образом, полиморфизм генов, ассоциированных с БК, играет важную роль в прогрессировании заболевания. Своевременное прогнозирование неблагоприятного течения БК полезно для выявления пациентов, у которых выгодно раннее начало более агрессивного лечения. Вызывает большой интерес установление генотипических-фенотипических соотношений в рамках прогноза исходов БК в ходе долгосрочного наблюдения больных.

1.6.4. Прогностическая значимость эндоскопических, гистологических и визуализирующих исследований

Результаты исследований демонстрируют ассоциацию заживления слизистой оболочки (ЗСО) с лучшими исходами БК — уменьшением частоты обострений, сокращением потребности в госпитализации и хирургическом вмешательстве [40, 168, 449]. В более раннем когортном исследовании одного центра было выявлено, что сохранение тяжелых эндоскопических поражений слизистой оболочки толстой кишки в виде глубоких изъязвлений являлось независимым прогностическим фактором более агрессивного течения заболевания с увеличением количества формирования новых свищей и потребности в колэктомии с ОР = 5,43 [24]. Аналогичные данные были получены в норвежском популяционном когортном исследовании IBSEN, в котором у больных БК с ЗСО, определяемом отсутствием изъязвлений и повреждений при илеоколоноскопии, через год после начала лечения была меньше частота хирургических резекций, по сравнению с пациентами без ЗСО (12 % против 22 %, p = 0,010) [168]. Продолжение наблюдения за больными в течение 10 лет показало значительное сокращение риска хирургического вмешательства у больных, достигших ЗСО через год после начала лечения, с относительным риском 0,42 [474]. В настоящее время не ясно, какая требуется степень ЗСО, чтобы избежать прогрессирования заболевания и изменить естественное те-

чение болезни. В ретроспективном когортном одноцентровом исследовании, сообщавшем о долгосрочном исходе лечения инфликсимабом у 214 больных БК со средним периодом наблюдения 69 мес., установлено, что у пациентов с ЗСО, определяемом как отсутствие изъязвлений слизистой оболочки, чаще наблюдался устойчивый клинический ответ (64,8 % против 39,5 %, p = 0,0004), реже была потребность в госпитализации (42,2 % против 59,3 %, p = 0,0018) и хирургических вмешательствах (14,1 % против 38,4 %, p < 0,0001), по сравнению с теми больными, у которых ЗСО отсутствовало [449]. Интересно отметить, что частота хирургического вмешательства у пациентов с полным ЗСО существенно не отличалась от частоты вмешательств у пациентов с частичным ЗСО, последнее при эндоскопии определялось как явное улучшение [449]. Некоторые исследователи пытались определить минимальную степень эндоскопического улучшения (эндоскопического ответа), который являлся бы клинически значимым для улучшения долгосрочных исходов, однако предлагаемые пороговые значения эндоскопических индексов CDEIS и SES-CD не были валидизированы [153]. В связи с отсутствием формально валидизированного определения было предложено считать установленным ЗСО при отсутствии каких-либо язв или балльной оценкой 0 баллов индексов CDEIS или SES-CD [33]. Однако в исследовании, проведенном группой GETAID, ни наличие изъязвлений, ни балльная оценка SDEIS больше 0 при колоноскопии перед отменой азатиоприна не являлись предикторами клинического рецидива у 83 больных БК, находившихся в состоянии ремиссии [272].

Таким образом, существует мало данных относительно прогностической значимости эндоскопических признаков БК при установлении диагноза, влияющих на исходы заболевания, а также отсутствует валидное определение ЗСО, которое коррелирует с клиническими исходами и позволяет адекватно контролировать болезнь в повседневной практике.

Целью некоторых исследований являлось выявление предикторов течения и исхода БК по результатам морфологического исследования. Прогности-

ческая роль неказеозных гранулем в материале биопсий выявлена Y. Mazor и соавт. [319] при исследовании 307 пациентов с БК, в котором гранулемы при установлении диагноза были обнаружены у 27 % более молодых пациентов, имевших больший риск потребности в хирургическом лечении (55,3 % против 34,8 % соответственно, p = 0,002). В другом исследовании ретроспективный анализ 34 гистологических признаков в биоптатах, взятых до развития стриктур и пенетрирующих осложнений у пациентов, которых в последующем наблюдали в течение 7 лет, с применением однофакторного анализа выявлено, что у пятерых из них имелась значимая ассоциация с различным течением БК, тогда как многофакторная модель логистической регрессии показала, что тяжелая лимфоцитарная (эозинофильная) инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие атрофии крипт и отсутствие лимфоцитарной инфильтрации эпителия являются лучшими переменными для прогнозирования неосложненного течения БК, а их сочетание прогнозирует нестриктурирующую или непенетрирующую болезнь с чувствительностью 67 % и специфичностью 83 % [46]. Известна ключевая роль катионных белковых гранул эозинофильных лейкоцитов в аллергическом воспалении и гомеостазе тканей при реакции гиперчувствительности [213, 428]. Выявлено не только их участие в повреждении, репарации и ремоделировании тканей, но также способность оказывать иммуномодулирующее действие [30].

Таким образом, гистологические признаки могут помочь в прогнозировании осложненного течения БК, но нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях.

В последнее время замечен интерес к роли МРТ- и МРЭ-признаков в прогнозе БК. Проводилась попытка идентифицировать раннее развитие фиброза кишечника с помощью МРТ. Было доказано, что такие МРТ-признаки, как утолщение стенки кишечника и повышение интенсивности сигнала от кишечной стенки (усиление контрастности), имели большую точность в оценке тяжести заболевания [63, 421]. Кроме того, МРТ-признаки заметного утолщения стенки кишки без контрастирования имели негативную ассоциа-

цию с ответом пациента на медикаментозное лечение и позитивную связь с наличием невоспалительного фиброза [263]. Наличие сужения просвета кишечника и престенотической дилатации также свидетельствовало о хроническом процессе, с меньшей частотой ответа на медикаментозное лечение и большей потребностью в хирургическом лечении [263]. Но все перечисленные выше признаки можно отнести, скорее, не к прогнозирующим стриктурирующую форму БК, а к диагностическим, которые позволяют идентифицировать стриктуру на более ранней стадии заболевания, до появления клинических симптомов. Нам не встретились публикации с результатами исследований, касающихся прогностической значимости отдельных МРЭ-признаков относительно клинических исходов БК. Переменной МРЭ, наиболее ассоциируемой с хирургическим риском при БК, остается наличие свищей и (или) абсцессов, тогда как при неосложненной БК, ДВИ с высоким средним значением кажующегося коэффициента диффузии коррелируют с необходимостью хирургического вмешательства у больных БК [487].

Таким образом, в настоящее время существует потребность в проспективных исследованиях, направленных на решение проблемы прогнозирования неблагоприятных клинических исходов и прогрессирования заболевания в краткосрочной и долгосрочной перспективе с определением возможных клинических предикторов для использования их в рутинной практике, что позволило бы обеспечить врачей возможностью стратификации больных для раннего назначения более агрессивной терапии.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика больных

С 01.01.2008 г. по 01.06.2014 г. нами были обследованы 460 человек. В группу исследования вошли больные с верифицированным диагнозом «болезнь Крона», общей численностью 210 человек (91 мужчина, 43 %, и 119 женщин, 57 %). Средний возраст при включении в исследование составил 36,1 ± 1,1 года.

В соответствии с Монреальской классификацией БК, пациенты были распределены на группы в зависимости от фенотипа заболевания — локализации (L1 — илеоцекальная, L2 — толстая кишка; L3 — подвздошно-толстокишечная, L4 — поражение верхнего отдела ЖКТ) и клинической формы болезни (B1 — воспалительная, B2 — стриктурирующая, B3 — пенетрирующая). Пациенты с пенетрирующей формой заболевания, с имеющимися также стриктурирующими осложнениями, составили отдельную группу и были включены в выделенную нами пенетрирующую со стриктурами форму БК (B2B3). Отдельно проводился анализ перианальных поражений, которые рассматривались в качестве модификатора формы БК и встречались у 48 больных (23 %), вне зависимости от формы болезни. Распределение больных по группам исследования в зависимости от формы БК при включении в исследование, а также распределение по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Более подробная характеристика групп приведена в главе 3.

Для валидизации полученного в ходе работы алгоритма по прогнозу потребности в хирургическом лечении БК были использованы результаты обследования 30 больных БК (воспалительная форма — 10, стриктурирующая — 10, пенетрирующая — 10 больных). Для валидизации полученного в ходе работы алгоритма дифференциальной диагностики, были использованы результаты обследования 25 больных (воспалительная форма — 8 больных,

стриктурирующая — 7 больных, пенетрирующая со стриктурами — 10 больных) и препараты, удаленные при хирургических операциях — 17 больных (стриктурирующая форма — 7 больных, пенетрирующая со стриктурами — 10 больных).

Таблица 2.1.— Характеристика групп исследования

Форма БК	Группа	n	Мужчины		Женщины		Возраст*	
			n	%	n	%	Диапазон	M±m
Воспалительная	B1	126	52	41	74	59	11,9–86,9	34,9±1,4
Стриктурирующая	B2	45	17	38	28	62	15,9–65,7	40,3±2,1
Пенетрирующая без стриктур	B3	13	7	54	6	46	22,5–60,1	34,2±2,7
Пенетрирующая со стриктурами	B2B3	26	15	58	11	42	14,7–79,1	35,7±3,0

*Возраст больных указан при постановке диагноза

Набор больных проводили в Городском центре диагностики и лечения ВЗК в составе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербурга. Проводилось проспективное наблюдение когорты 210 взрослых больных БК из постоянно пополняющейся базы данных больных БК, из них 197 впервые диагностированных больных, так называемые новые пациенты [38] и 13 пациентов с БК, установленной в детском возрасте.

Последовательно взятые под наблюдение с 2007 по 2014 г. пациенты были единообразно отобраны для ретроспективного анализа. Критериями отбора являлось последовательное наблюдение с визитами через 7–8 мес (2-й визит), на 26–32-м месяце (3-й визит) и на 54–62-м месяце (4-й визит) с оценкой активности заболевания, предполагавшей, помимо симптомов, сообщаемых пациентом, проведение необходимых диагностических процедур, предусмотренных рутинной практикой Городского центра ВЗК. Таким образом, у

пациентов была почти одинаковая длительность наблюдения с обязательным 5-летним периодом наблюдения для неосложненного течения заболевания (формы В1), применялись единые критерии классификации, подходы к диагностике и лечению в течение всего периода исследования. Лечебная тактика, назначение медикаментозной терапии больным исследуемых групп в целом соответствовали рутинной практике Городского центра ВЗК и не предполагали каких-либо специальных изменений в повседневном ведении больных. Информацию о принимаемых препаратах оценивали при каждом визите.

Конечная первичная точка прогрессирования — установленный переход формы В1 в В2, В3 и В2В3; переход формы В2 в В2В3; переход формы В3 в В2В3 и (или) потребность в хирургическом лечении, наблюдаемые в условиях реальной жизни, определяемые как процент пациентов с прогрессированием в конце 5-летнего наблюдения (таблица 2.2).

Таблица 2.2.— Прогрессирование болезни Крона (переход клинической формы) и потребность в хирургическом лечении больных исследуемых групп

Исход	В1 n = 126		В2 n = 45		В3 n = 13		В2В3 n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Переход формы БК	28	22	6	13	4	31	0	0
Потребность в хирургическом лечении	24	19	24	53	11	85	20	77

Вторичные конечные точки — благоприятные исходы (процент больных с разрешением симптомов, с разрешением лабораторной активности, эндоскопическим улучшением, МРТ-улучшением), а также неблагоприятные исходы и эффективность базисного лечения в условиях реальной жизни.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы

Обследование для установления диагноза и последующее наблюдение выполняли в амбулаторном режиме. Проводили оценку жалоб, анамнеза заболевания и истории жизни: выявляли наследственную предрасположенность к ВЗК, социальный анамнез, статус курения, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов, указания на аппендэктомию. Уточняли сроки появления первых симптомов, их длительность и характер изменения в динамике, в том числе предыдущие хирургические вмешательства. Физикальные исследования проводили согласно классическим принципам пропедевтики внутренних болезней. При необходимости выполняли консультацию хирурга-колопроктолога. Для количественной оценки клинической активности использовали индекс Харви — Брэдшоу, который представляет собой сокращенный и упрощенный вариант стандартного инструмента для оценки клинических симптомов при БК — индекса активности БК (CDAI) [58, 198]. Индекс Харви — Брэдшоу хорошо согласуется с CDAI и имеет 2 элемента дневника CDAI (боль в животе и частоту дефекаций), относящихся к сообщаемым пациентом клиническим симптомам для оценки активного заболевания [489, 506]. Оцениваемые индексом Харви — Брэдшоу параметры включают в себя общее самочувствие в предыдущий день, боль в животе в предыдущий день, частоту жидкого стула в предыдущий день, пальпируемый инфильтрат в брюшной полости и внекишечные проявления в день осмотра (таблица 2.3).

Оценочная система представляет собой суммируемые баллы. Значения оценки клинической активности БК [198]:

ремиссия — 4 и меньше;

легкая активность — 5–7;

среднетяжелая активность — 8–16;

тяжелая активность — больше 16.

Таблица 2.3.— Индекс Харви — Брэдшоу

Пере-менная	Дескриптор	Баллы
1	Общее самочувствие	0 = очень хорошее 1 = чуть хуже нормального 2 = плохое 3 = очень плохое 4 = ужасное
2	Абдоминальные боли	0 = нет 1 = сомнительные 2 = определенные 3 = определенные и чувствительные
3	Частота жидкого стула	1 на каждый случай
4	Пальпируемый инфильтрат в брюшной полости	0 = нет 1 = сомнительный 2 = определенный 3 = определенный и болезненный
5	Внекишечные проявления и (или) осложнения	1 за каждое: — артралгия — увеит — узловатая эритема — афтозный стоматит — гангренозная пиодермия — анальная трещина — новый свищ — абсцесс

2.2.2. Лабораторные методы

2.2.2.1. Стандартные лабораторные методы

При включении в исследование и в ходе проспективного наблюдения при всех визитах определяли основные показатели клинического и биохимического анализов крови по общепринятым методикам. В сыворотке крови больных после не менее чем 12-часового голодания определяли показатели гемограммы (гематокритное число, содержание гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ), а также концентрацию общего белка, альбумина и СРП.

У части больных (при наличии показаний) для исключения сопутствующей оппортунистической инфекции дополнительно проводили количественное молекулярно-биологическое исследование сыворотки крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки для обнаружения цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1, 2.

Определение лабораторных показателей проводилось в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербурга.

2.2.2.2. Иммунологические методы

Определение патогномоничных антител (IgG, IgA) к Saccharomyces cerevisiae (ASCA) и антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) проводили при включении пациентов в исследование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова).

Для выявления антител к ASCA классов IgG и IgA использовали коммерческий набор (Euroimmun AG, Германия), предназначенный для количественного определения антител классов IgG и IgA к маннану Saccharomyces cerevisiae методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке или плазме крови человека. Набор содержит стрипы, лунки которых покрыты высокоочищенным маннаном клеточной стенки Saccharomyces cerevisiae. Образцы от пациентов разводят в соотношении 1 : 101 буфером для образцов. На первой стадии реакции разведенные образцы пациентов, калибраторы, положительный контроль, отрицательный контроль вносят по 100 мкл в лунки и инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре (+18…+25 ^{o}C). Положительные образцы, специфичные по ASCA-IgG и ASCA-IgA связываются с антигенами на твердой фазе. Далее

лунки промывают 3 раза промывочным буферным раствором и вносят по 100 мкл конъюгата IgA или IgG. Планшет инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре (+18…+25 °С). Далее лунки промывают 3 раза промывочным буфером, затем вносят по 100 мкл субстрата и инкубируют 15 мин при комнатной температуре (+18…+25 °С) в месте, защищенном от прямого солнечного света. Реакцию останавливают с помощью 100 мкл стоп-реагента. После добавления стоп-реагента в течение 30 мин измеряют интенсивность окрашивания раствора в лунках при длине волны 450 нм и 630 нм. Результат рассчитывают путем построения калибровочной кривой по трем калибровочным образцам. Диапазон измерения: 2–200 Ед/мл для ASCA-IgG и ASCA-IgA. Аналитическая чувствительность ASCA-IgG и ASCA-IgA: 1 Ед/мл. Референсный интервал для ASCA-IgG и ASCA-IgA 20 Ед/мл и больше.

Для выявления антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) применяли метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата нейтрофилов, фиксированных этанолом и формальдегидом.

Данный метод позволяет получить полуколичественную оценку в виде титров и описать тип свечения цитоплазмы гранулоцитов. Определяют два основных типа свечения цитоплазмы нейтрофилов: cANCA (цитоплазматический тип) и pANCA (перинуклеарный тип). Появление cANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, цитоплазматический тип) обусловлено в основном наличием антител к протеиназе 3, локализованной в азурофильных гранулах нейтрофилов, кроме того, антитела cANCA встречаются при наличии антител к увеличивающему бактериальную проницаемость белку. Появление pANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, перинуклеарный тип) обусловлено в основном наличием антител к миелопероксидазе, а также к эластазе, лактоферрину, катепсину G, каталазе. Для определения ANCA мы использовали коммерческой набор Granulocyte Mosaic (EUROIMMUN AG, Германия). Образцы сыворотки крови пациентов разводили буфером для образцов и разносили в лунки по 30 мкл на слайды в разведении 1 : 40, кроме того, вносили готовый положительный cANCA и pANCA и отрицательный контроль.

Слайды инкубировали в течение 30 мин во влажной камере при комнатной температуре (+18…+25 ºС). Затем проводили однократную отмывку фосфатно-солевым буфером в течение 5 мин. Затем во все лунки вносили по 25 мкл меченных флюоресцеином козьих антител к IgG человека. Инкубировали 30 мин во влажной камере при комнатной температуре (+18…+25 ºС) и проводили однократную отмывку фосфатно-солевым буфером в течение 5 мин. Далее на слайд наносили монтирующую жидкость и накрывали покровным стеклом. Результаты флюоресценции оценивали с помощью люминесцентного микроскопа EUROStar (EUROIMMUN, Германия). Объектив для клеточных субстратов 40×. Результат реакции описывали как титр при норме меньше 1 : 40 и патологических значениях 1 : 40 и больше. При этом описывали тип свечения — цитоплазматический или перинуклеарный.

2.2.2.3. Исследование фекального кальпротектина

Исследование ФК проводили при постановке диагноза и при всех визитах пациентов в лабораторию диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова). Мы использовали коммерческий набор Buhlmann Calprotectin ELISA (Швейцария) для экстракции и количественного in vitro определения человеческого кальпротектина (MRP8/14; S100A8/S100A9) в образцах кала. Образцы кала собирали в полимерные контейнеры и хранили при 2…8 °С до 6 дней. Далее образцы кала в количестве 50–100 мкг отбирали в предварительно взвешенные специальные полимерные пробирки. Затем добавляли буферный раствор для экстракции образцов кала в количестве, согласно протоколу для экстракции образцов (приложение к набору). Затем пробирки с экстрактом встряхивали на шейкере до получения гомогенного состояния образца кала в буферном растворе, после чего оставляли на шейкере в течение 30 мин. После этого содержимое в количестве 1,5 мл переносили в эппендорф и центрифугировали 5 мин при 10 000 g. Полученный суперна-

тант помещали в чистый эппендорф и проводили количественное определение ФК. Анализ проводили двумя путями — в зависимости от низкой или высокой концентрации и более высоком содержании ФК в образцах. Если в образце содержалось менее 600 мкг/г ФК, то использовали процедуру для более низких значений и разведение 1 : 50 (рабочий диапазон 10–600 мкг/г). Если в образце содержалось более 600 мкг/г ФК, то использовали процедуру для высоких концентраций, с разведением 1 : 150 (рабочий диапазон 30–1800 мкг/г). Для количественного определения ФК 20 мкл экстракта и 980 мкл инкубационного буферного раствора перемешивали и оставляли в планшете на 15 мин. Затем на предварительно два раза промытую плашку, наносили 100 мкл разведенного образца, 100 мкл каждого контроля и 100 мкл инкубационного буферного раствора. Плашку накрывали пленкой и помещали на встряхиватель, установленный на 400–500 $мин^{-1}$ и инкубировали в течение 30 мин при температуре 18…28 ^{o}C. После инкубации содержимое удаляли и промывали 3 раза промывочным буфером. Затем добавляли по 100 мкл конъюгата во все лунки, закрывали пленкой и помещали планшет на встряхиватель при 400–500 $мин^{-1}$, далее инкубировали в течение 30 ± 5 мин при температуре 18…28 ^{o}C. После этого промывали 5 раз промывочным буфером, добавляли по 100 мкл субстрата тетраметилбензидила и помещали на шейкер. Остановку реакции проводили стоп-раствором по 100 мкл. Затем результаты считывали на ридере «Bio-Tek» при длине волны 450 нм. Результаты рассчитывали по калибровочной кривой, отдельно для низких и высоких значений, согласно исходному разведению образцов кала. Аналитическая чувствительность составляла менее 10 мкг/г. Референтный интервал: значения концентрации ФК 50 мкг/г и больше оценивали как положительные.

2.2.2.4. Генетический метод исследования

Все генетические исследования выполнены в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

ДНК из периферической крови выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [438].

Определение полиморфизмов генов NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu3020finsC), ФНО-α (-308G/A), ATG16L1 (841*A/G), JAK2 (1358*C/A) проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. К 100–250 нг исследуемого образца геномной ДНК добавляли 25 мкл смеси, которая включала 0,67 ммоль/л трис-HCl, pH = 8,8 при 25 °C; 16,6 ммоль/л $(NH_4)_2SO_4$; от 1 до 6,7 ммоль/л $MgCl_2$; 6,7 мкмоль/л этилендиаминтетраацетата; 10 ммоль/л 2-меркаптоэтанола, 170 мкг бычьего сывороточного альбумина, смесь четырех основных дезоксинуклеотидтрифосфатов в концентрации 0,8 мкмоль/л каждого, термостабильную ДНК-полимеразу 0,2 ед./мкл («Сибэнзим», Новосибирск; «Invitrogen», США) и каждого олигопраймера до конечной концентрации 0,5 пмоль/мкл.

Для исследования использовали оригинальные олигопраймеры искомых фрагментов генов, которые были выбраны из баз «Nucleotide» и «Ensembl» (США). Праймеры, необходимые для проведения ПЦР этих фрагментов, подбирали с использованием программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США). Характеристика изученных полиморфизмов генов и последовательности олигопраймеров приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4.— Список олигонуклеотидных праймеров, использованных для проведения ПЦР

Ген	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
NOD2/CARD15	Arg702Trp	F:5’-GGAAAGGACAGCAGCGTGGC-3’ R:5’- TGGAAGTGCTTGCGGAGG -3’
NOD2/CARD15	Gly908Arg	F: 5’-TTGGCCTTTTCAGATTCTGG-3’ R: 5’-TGCCTAAATTGTGGGGTAG-3’
NOD2/CARD15	Leu3020insC	F:5’-TGGGCTTCAGTAGACTGG -3’ R:5’-CTGAGGTTCGGAGAGCTAAA-3’
ФНО-α	–238*G/A	F: 5’-AGAAGACCCCCCTCGGAACC-3’ R: 5’-ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3’
ФНО-α	–308*G/A	F: 5’-AATAGGTTTTGAGGGCCATG-3’ R: 5’-ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3’

Окончание таблицы 2.4

Ген	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
ATG16L1	841*A/G	F: 5’-TATTTCTTAGGAGACGCTCTG-3’ R:5’-AAAAGGTGGAAAGGCTTGATA-3’
JAK2	1358*C/A	F:5’-GTGATTGAAAGTAAGGATAAGGG-3’ R:5’-ACAAAGGCAAGGGGTATT-3’

Для амплификации использовали программируемые термоциклеры фирм «ДНК-технология» (Москва) и «PTC-100» и «PTC-200» (MJ Research, США). Условия проведения ПЦР представлены в таблице 2.5. После окончания ПЦР специфичность амплификации и количество амплификата проверяли методом электрофореза в полиакриламидном или агарозном геле.

Таблица 2.5.— Условия проведения ПЦР

Ген, полиморфизм	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
NOD2/CARD15 Gly908Arg	96 °C, 2 мин	12 циклов			72 °C, 3 мин
		96 °C, 15 с	65 °C, 20 с		
		24 цикла			
		96 °C, 10 с	60 °C, 20 с	72 °C, 30 с	
NOD2/CARD15 Arg702Trp	95 °C, 5 мин	27 циклов			72 °C, 3 мин
		95 °C, 20 с	65 °C, 20 с	72 °C, 20 с	
NOD2/CARD15 Leu3020insC	96 °C, 2 мин	12 циклов			72 °C, 3 мин
		96 °C, 15 с	65 °C, 20 с		
		24 цикла			
		96 °C, 10 с	60 °C, 20 с	72 °C, 30 с	
TNFa -308*G/A	94 °C, 2 мин	30 циклов			72 °C, 5 мин
		94 °C, 1 мин	52 °C, 1 мин	72 °C, 1 мин	
TNFa -238*G/A	94 °C, 2 мин	30 циклов			72 °C, 5 мин
		94 °C, 1 мин	52 °C, 1 мин	72 °C, 1 мин	
ATG16L1 841*A/G	95 °C, 5 мин	30 циклов			72 °C, 5 мин
		95 °C, 30 с	55 °C, 30 с	72 °C, 30 с	
JAK2 1358*C/A	95 °C, 5 мин	30 циклов			72 °C, 5 мин
		95 °C, 30 с	55 °C, 30 с	72 °C, 30 с	

Гидролиз рестриктазами амплифицированных фрагментов ДНК проводили согласно рекомендациям фирмы-изготовителя («Сибэнзим», Новосибирск). ПЦР-продукты гидролизировали эндонуклеазами рестрикции при 37 °С в течение 16 ч в 15 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл амплификата, 8,5 мкл воды, 1,5 мкл 10-кратного (10х) буфера (рекомендованного производителем для каждой рестриктазы) и 5–10 ед. (0,25–1,0 мкл) рестриктазы (таблица 2.6). Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7,5 % полиакриламидном геле.

Таблица 2.6.— Аллельные варианты исследуемых генов и эндонуклеазы рестрикции

Ген	Полиморфизм	Размер ПЦР-продукта, пар нуклеотидов	Эндонуклеаза
CARD15 rs2066844	Arg702Trp	200	MspI
CARD15 rs2066845	Gly908Arg	209	HspAI
CARD15 rs5743293	Leu3020InsC	232	PspN4I
ФНО-α rs361525	–238*G/A	152	MspI
ФНО-α rs1800629	–308*G/A	222	NcoI (BspI9I)
ATG16L1 rs2241880	841*A/G	242	FokI
JAK2 rs10758669	1358*C/A	192	BssECI

2.2.3. Инструментальные методы исследования

2.2.3.1. Эндоскопические методы исследования

Эндоскопическое исследование включало в себя видеоэзофагогастродуоденоскопию (ВЭГДС) и видеоилеоколоноскопию (ВИКС), которые проводились в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» и в ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» Санкт-Петербурга. ВЭГДС выполняли цифровыми видеогастроскопами с высоким разрешением фирмы

Pentax EG-2990i и EG-3890TK и фирмы Olympus EVIS EXERA II GIF H180. Исследование толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки выполнялось видеоколоноскопом Pentax EC-2990Li (EC-3890Li) с видеопроцессором Pentax EPK-i5000 или Olympus EVIS EXERA II CF H180AL с видеозаписью и последующей оценкой вторым специалистом.

Исследование желудка выполняли натощак утром после ночного голодания. В ходе исследования оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки на предмет отсутствия или наличия эрозивно-язвенных поражений с проведением биопсии из пораженных участков для последующего морфологического исследования.

В соответствии с рекомендациями ECCO [33, 38] процедурами для установления диагноза являлась в первую очередь илеоколоноскопия и множественная биопсия из терминального отдела подвздошной кишки и каждого сегмента толстой кишки для поиска микроскопического подтверждения БК.

Илеоколоноскопию проводили под анестезией в соответствии со стандартным протоколом подготовки к исследованию, используемым в клинической практике, который предусматривает очищение ободочной кишки 4 л раствора полиэтиленгликоля и рацион с низким содержанием волокон за 3 дня до исследования. Оценивали локализацию поражения, наличие или отсутствие эндоскопических признаков, описание которых проводили согласно общепринятой терминологии (таблица 2.7).

Таблица 2.7.— Эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки, оцениваемые при эндоскопическом исследовании

Дескриптор	Описание	Градация
Эрозии	Дефект слизистой оболочки менее 3 мм, описываемый также как точечное изъязвление	Изолированные, диффузные
Афтозные язвы	Белесый с вогнутым центром дефект, окруженный венчиком гиперемии	Изолированные, множественные

Окончание таблицы 2.7

Дескриптор	Описание	Градация
Язвы	Локализация до подслизистого слоя, размер в мм	Изолированные или множественные, по форме: поверхностные линейные, округлые («штампованные»), неправильной формы
Глубокие язвы	Без измерения глубины поражения, с приподнятым краем больше 1 мм, размер язв в мм	Изолированные или множественные, по форме: щелевидные, линейные
«Булыжная мостовая»	Слизистая оболочка с выступающими узелками, напоминает мощеную «римскую» дорогу	С изъязвлениями или без них
Стриктура	Сужение просвета	Единичная, множественная, проходимая, непроходимая для эндоскопа, проходимая после дилатации
Стриктура с изъязвлением	Сужение просвета	Проходимое или непроходимое для эндоскопа, с изъязвлением
Псевдополипы	Полиповидное поражение, образования обычно небольших размеров, блестящие, иногда цилиндрические или гигантские (больше 2 см)	Изолированные, диффузные, окклюзионные (гигантские)
Свищи	Свищевое отверстие со «сторожевым» бугорком	Единичное, множественное
Рубцовые изменения	Белесого вида втяжения слизистой оболочки, размер в мм	Единичные, множественные

Количественную оценку тяжести эндоскопических повреждений рассчитывали с помощью общепринятой упрощенной эндоскопической балльной оценки (или показателя) БК — SES-CD [122, 245, 477]. Эндоскопический сбор данных проводили в 5 сегментах: подвздошную кишку оценивали на всем протяжении осмотренного сегмента, не включая илеоцекальный клапан или зону илеоколоноанастомоза; правый сегмент кишки включал в себя илеоцекальный клапан, слепую кишку и восходящую ободочную кишку до правого изгиба;

поперечная ободочная кишка определялась как сегмент между правым и левым изгибами ободочной кишки; левый сегмент кишки включал в себя нисходящую ободочную кишку, сигмовидную кишку и ректосигмоидный отдел; сегмент прямой кишки был определен как часть дистальнее ректосигмоидного отдела [122]. Описание подсчета баллов SES-CD представлено в таблице 2.8.

Таблица 2.8.— Упрощенная эндоскопическая балльная оценка болезни Крона (SES-CD)

Переменная	Значения (баллы) упрощенной эндоскопической балльной оценки БК			
	0	1	2	3
Наличие и размер язв	Язвы отсутствуют	Афтозные язвы Диаметр 0,1−0,5 см	Большие язвы Диаметр 0,5−2 см	Очень крупные язвы Диаметр больше 2 см
Поверхность слизистой оболочки с изъязвлениями	Отсутствует	Меньше 10 %	10−30 %	Больше 30 %
Протяженность слизистой оболочки с другими повреждениями	Отсутствует	Меньше 50 %	50−75 %	Больше 75 %
Наличие и тип сужения	Отсутствует	Одно, проходимо для эндоскопа	Множественные, проходимы для эндоскопа	Непроходимо для эндоскопа

Индекс SES-CD оценивали в баллах — от 0 до 3 баллов оценивали каждый эндоскопический признак в каждом сегменте: наличие и размер язв, протяженность в виде процента площади изъязвленной поверхности слизистой оболочки, протяженность поражений в виде процента площади пораженной поверхности слизистой оболочки, наличие и тип (единичный или множественные, с возможностью или невозможностью проведения колоноскопа) стенозов. Сумму баллов каждой переменной подсчитывали в каждом из пяти сегментов (подвздошная кишка, правая половина ободочной кишки, поперечная ободочная кишка, левая половина ободочной киши с сигмовидной кишкой, прямая кишка). Сумма баллов каждой переменной колебалась от

0 до 15, за исключением стенозов, когда она изменялась от 0 до 11, поскольку непроходимый для колоноскопа стеноз мог быть оценен только однократно. Максимальное количеством баллов составляло 56.

Значения оценки активности [122]:

— ремиссия — 0–2 балла;

— легкая — 3–6 баллов;

— среднетяжелая — 7–15 баллов;

— тяжелая — 16 баллов и больше.

При этом более высокий балл указывал на более тяжелое заболевание [122, 153, 321].

Эндоскопическую ремиссию или эндоскопическое улучшение определяли как значение балльной оценки SES-SD 0–2 или 6 баллов и меньше, соответственно [40, 296]. Кроме того, эндоскопическую ремиссию определяли как отсутствие каких-либо изъязвлений при колоноскопии и устанавливали в случае эндоскопического заживления язв, т. е. их отсутствия в том сегменте, в котором они обнаруживались в начале исследования [200, 383, 449]. Для количественной оценки эндоскопического поражения слизистой оболочки в зоне анастомоза и неоилеум, использовали балльную оценку по P. Rutgeerts [434], согласно которой, степень i,0 баллов соответствовала отсутствию повреждений; степень i,1 — менее 5 афтозных поражений; степень i,2 — более 5 афтозных поражений с нормальной слизистой оболочкой между ними или наличие более крупных прерывистых участков поражений или поражения, ограниченные зоной подвздошно-толстокишечного анастомоза; степень i,3 — диффузный афтозный илеит с диффузным воспалением слизистой оболочки; степень i,4 — диффузное воспаление слизистой оболочки с большими язвами, узлами и (или) сужением просвета.

При необходимости для уточнения характера перианальных осложнений проводили эндоанальное УЗИ эндосонографом фирмы «Olympus» GF-UE 160 AL5, по общепринятой методике.

2.2.3.2. Биопсия слизистой оболочки кишечника

В соответствии с рекомендациями ECCO [38], в ходе илеоколоноскопии осуществлялась множественная биопсия, с забором не менее двух биоптатов в терминальном отделе подвздошной кишки и в каждом сегменте толстой кишки, как минимум, два образца из каждого отдела, как правило, из пораженного и не пораженного участка слизистой оболочки. Все биоптаты фиксировали в 10 % нейтральном формалине (по Лилли) и направляли в патологоанатомическую лабораторию.

2.2.3.3. Магнитно-резонансная энтерография

МРЭ с досмотром толстой кишки проводили в УДП РФ ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой». Результаты МРЭ с досмотром толстой кишки использовали для начальной оценки визуализации, если исследование проводилось не позднее 1 мес от начала базисной терапии.

Подготовка к МРЭ заключалась в прекращении приема пищи за 12 ч до начала исследования. Исследование выполнялось в положении пациента лежа на животе. Протокол визуализации МРЭ включал в себя Т2-ВИ и Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и внутривенным введением препаратов гадолиния. Для адекватного тугого заполнения просвета кишки пациент принимал перорально контрастирующее вещество (2,5 % раствор маннитола), в объеме от 750 до 1250 мл, за 60 мин до начала исследования. Для внутривенного контрастирования применяли препараты гадолиния в дозе 0,2 мл/кг [420, 421].

Постконтрастные изображения выполняли примерно через 45 с после внутривенного введения препарата гадолиния, далее выполняли несколько динамических программ для оценки контрастирования стенки кишки. Для дифференциальной диагностики воспаления и фиброза в стриктурах выполняли постконтрастную отсроченную программу на 7-й минуте. На Т1-ВИ с внутривенным контрастированием визуализировались усиление сигнала от стенки кишки, трансмуральные язвы, свищи, симптом «расчески» (расшире-

ние дистальных сосудов) и экстрамуральные повреждения. Утолщение стенки кишечника и интрамуральный отек оценивали по Т2-ВИ и ДВИ [420, 421, 467]. Количественное уменьшение коэффициента диффузии дополнительно указывало на активное воспаление в исследуемом сегменте [239, 359, 360].

Все исследования выполняли на МР-томографе с магнитной индукцией 1,5 Т, с использованием двух 4-канальных градиентных катушек для исследования брюшной полости и полости малого таза. Протокол исследования включал в себя импульсную последовательность true-FISP (fast imaging with steady-state precession) (угол наклона 45°, TR — 3 мс, TE — 4 мс, толщина среза — 6 мм в аксиальной плоскости и 8 мм в корональной плоскости). Выполняли две последовательности по 30 срезов. Эффективная матрица составляла 156×256 мм. Использовали также импульсную последовательность Т2 HASTE (half-Fourier acquired single-shot turbo spin echo) (TR — 120 мс, толщина среза 6 мм, поле исследования составляло 400 мм, матрица 256×256 мм). Кроме того, использовали импульсную последовательность 3D (TR — 3 мс, толщина среза 3 мм, матрица 125×125 мм). Время сканирования — 20 с.

Интерпретацию полученных изображений осуществляли на специализированных рабочих станциях с оценкой каждого сегмента тонкой и толстой кишки, а также подсчетом МРЭ-индекса тяжести MaRIA. Терминальный отдел подвздошной кишки определяли, как дистальный отдел подвздошной кишки на протяжении 20 см от илеоцекального клапана. Оценивали толщину стенки подвздошной кишки. Утолщение стенки кишки определяли при ее толщине 4 мм и больше. Степень стеноза определяли как легкую при сужении просвета кишки до 40 %, как среднюю — при сужении просвета кишки на 40–70 %, как тяжелую — при сужении просвета больше 70 %. Усиление интенсивности сигнала от стенки тонкой кишки при введении гадолиния оценивали визуально в сравнении с расположенными рядом неизмененными петлями тонкой и толстой кишок (относительное контрастирование). Лимфатический узел считали увеличенным, если его диаметр был 10 мм и больше. В каждом сегменте индекс MaRIA рассчитывали по формуле, описанной ранее [420].

Индекс MaRIA = (1,5 × толщина стенки в мм) + (0,02 × относительное контрастное усиление) + (5 × отек стенки) + (10 × язвы).

Устанавливали наличие или отсутствие (0 или 1 балл соответственно) признаков — относительного усиления контрастирования, отека и язв.

Глобальная оценка MaRIA представляла собой сумму MaRIA в подвздошной кишке, восходящей кишке, поперечной ободочной кишке, нисходящей ободочной кишке, сигмовидной и прямой кишке. Активное воспаление определялось значением MaRIA 7 баллов и больше [420].

2.2.3.4. Другие инструментальные методы исследования

В ходе последующего наблюдения для выявления осложнений БК проводили КТ, МРТ или УЗИ брюшной полости по общепринятым методикам.

2.2.4. Гистологический метод исследования

Препараты для гистологического исследования подготавливали на кафедре патологической анатомии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Биоптаты слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, полученные при илеофиброколоноскопии, фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина не более 48 ч. Далее осуществляли проводку материала с последующим изготовлением парафиновых блоков. С блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм, гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Проводили обзорную микроскопию биоптатов из подвздошной и толстой кишки, оценивали архитектонику слизистой оболочки (отмечали наличие эрозий и язв, полиповидную перестройку слизистой оболочки), крипт (длительно существующие изменения в виде атрофии, бокового ветвления, укорочения и острые деструктивные изменения — криптиты, крипт-абсцессы), проводили качественную оценку клеточного состава и плотности

воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки, его распределение относительно поверхностных и глубоких отделов собственной пластинки слизистой оболочки, оценивали фокальность и фрагментарность его распределения, отмечали наличие гранулем и фиброза. Обращали внимание на распределение плазматических клеток, макрофагов, лимфоцитов, лейкоцитов, в том числе эозинофильных гранулоцитов. Об увеличении количества эозинофильных лейкоцитов в составе инфильтрата говорили тогда, когда их количество в поле зрения при увеличении 400 было не менее 15.

Гистологические препараты изучали с использованием микроскопа Axio Lab.A1, фирмы Carl ZEISS. Среди оцениваемых гистологических признаков особое внимание обращали на присутствие в составе воспалительного инфильтрата слизистой оболочки повышенного количества эозинофильных лейкоцитов, наличие гранулем, фиброза. Проводили анализ их возможной ассоциации с определенной формой БК и прогностической значимостью в качестве предикторов течения заболевания.

2.2.5. Методы постановки диагноза. Оценка ремиссии или прогрессирования БК

Диагноз БК подтверждался в соответствии с принятыми критериями — нестрогой комбинацией данных клинической картины, анамнеза, рентгенологических, эндоскопических и гистологических исследований [38, 273]. Оценку симптомов осуществляли во время каждой консультации для принятия диагностических и клинических решений. Количественную оценку клинической активности при установлении диагноза проводили с использованием клинического индекса активности Харви — Брэдшоу.

Для дифференциальной диагностики, в том числе, ЯК, а также уточнения локализации, протяженности и тяжести поражения слизистой оболочки не ургентным пациентам считалось обязательным проведение ВИКС с использованием точных и стандартизованных описаний эндоскопических по-

ражений — тип, локализация, глубина и протяженность, с балльной оценкой, согласно упрощенной эндоскопической оценке БК (SES-CD) [122]. Забор материала (по крайней мере, два биоптата) осуществляли из измененных и неизмененных участков слизистой оболочки подвздошной кишки и каждого из пяти сегментов ободочной кишки [38]. Гистологическое исследование с подробным описанием всех признаков проводил морфолог-специалист по ВЗК.

Всем пациентам проводилась ВЭГДС. Для подтверждения вовлечения в патологический процесс тонкой кишки, а также оценки протяженности и тяжести поражения, исследовали тонкую кишку с помощью МРЭ. В отдельных случаях проводили эндоскопическую оценку с использованием двухбаллонной энтероскопии или капсульной эндоскопии [66].

В 10 случаях диагноз устанавливали интраопрационно лапароскопически или при оценке операционного материала у ургентных больных с осложненной БК. Диагностику осложненных форм болезни проводили согласно рекомендации второго Европейского консенсуса по диагностике и лечению БК ECCO [38]. Стриктурирующую форму заболевания устанавливали при невозможности проведения эндоскопа через фибростенотически измененный сегмент кишки в процессе илеоколоноскопии, при наличии МРЭ-признаков стеноза с престенотической дилатацией, а также интраоперационно. По данным МРЭ дополнительно уточняли наличие воспалительного компонента стриктуры [421] (таблица 2.9).

Таблица 2.9.— Интерпретация МРЭ-признаков

Характер стриктуры	Т2-ВИ	Постконтрастные Т1-ВИ
Фиброз	Гипоинтенсивный сигнал	Нет усиления
Воспаление	Гиперинтенсивный сигнал	Усиление

Пенетрирующую форму заболевания устанавливали при выявлении экстрамуральных осложнений (свищей, воспалительного инфильтрата, абсцесса) с помощью МРЭ, МРТ, КТ и УЗИ брюшной полости.

При подозрении на наличие перианальных поражений больных осматривал колопроктолог с одновременным проведением эндоскопического исследования под наркозом, а также проводилось МРТ органов малого таза и (или) эндоанальное УЗИ [231].

Исследование лабораторных маркеров, в том числе, СРП и ФК при постановке диагноза использовали для сравнительной оценки исходной активности воспаления, ее динамики на последующих визитах и прогноза краткосрочных и долгосрочных исходов у больных с различным фенотипом БК.

Оценку ответа на базисную терапию проводили при 2-м визите через 7–8 мес после инициации лечения [131]. В ходе проспективного наблюдения оценку ответа на индукционную терапию анти-ФНО-α-препаратами проводили через 12 нед [119]. Побочные эффекты оценивали постоянно.

Помимо оценки симптомов и стандартных лабораторных исследований, включавших в себя клинический анализ крови, печеночные пробы и общий анализ мочи, при фиксированных визитах исследовали содержание СРП и ФК. Эндоскопическую оценку с подсчетом балльной оценки SES-CD проводили при несоответствии объективных показателей воспаления (повышение содержания СРП и (или) ФК) клиническим симптомам, при подозрении на прогрессирование заболевания, а также при необходимости принятия решения об изменении терапевтических подходов.

Мониторинг ремиссии БК у пациентов после оперативного лечения проводили каждые 3 мес после выписки из стационара с оценкой симптомов, а также исследованием содержания СРП и ФК при фиксированных визитах. Через 3 мес после операции проводили оценку результатов рутинных лабораторных исследований, включая ФК, для решения вопроса о более раннем сроке проведения эндоскопического исследования. Плановое эндоскопическое исследование проводили через 6–12 мес после операции для оценки слизистой оболочки неоилеум, с подсчетом эндоскопического индекса по Rutgeerts [434]. В двух случаях для оценки послеоперационного рецидива использовали эндокапсулу по стандартной методике [66, 67, 391]. Частота последующих контрольных

эндоскопий определялась результатами первого послеоперационного эндоскопического исследования. В случае предполагаемого, но не подтверждаемого эндоскопически, рецидива или подозрения на развитие осложнений, проводили МРЭ [242].

2.2.6. Методы лечения

Исходно для лечения использовали лекарственные препараты, рекомендуемые ECCO [499, 131] в условиях реальной жизни. В случае воспалительной формы БК для индукции ремиссии в зависимости от степени тяжести и локализации БК использовали препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), будесонид, а также системные стероиды в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном. Выбор поддерживающей терапии основывался на эффективности препаратов в фазе индукции ремиссии: препараты 5-АСК или иммуносупрессоры: тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат. При недостаточной эффективности в первом случае к лечению добавляли тиопурины или метотрексат, во втором — анти-ФНО-α-препарат.

Ответ на базисную терапию (вторичные конечные точки) оценивали в условиях реальной жизни, согласно рекомендациям ECCO и ряда авторов [38, 131, 499]. При этом устанавливались благоприятные и неблагоприятные исходы.

Выделяли:

- клиническую ремиссию — исчезновение симптомов (хорошее самочувствие, нормализация частоты дефекаций, отсутствие абдоминальных болей);
- лабораторную ремиссию — нормализация содержания СРП, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ;
- эндоскопическую ремиссию — отсутствие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки и упрощенная балльная оценка эндоскопической тяжести БК (SES-CD) 6 баллов и меньше;
- МРЭ-ремиссию — регресс воспалительных изменений по данным МРЭ, индекс MaRIA меньше 50 баллов;

- стероидозависимость — согласно определению ECCO [38];
- стероидорезистентность — неэффективность внутривенно вводимых системных стероидов в дозе 2 мг/кг в сутки и больше;
- развитие побочных эффектов терапии, послуживших причиной отмены препарата;
- отсутствие ответа на лечение, неполный ответ — отсутствие улучшения или незначительное улучшение результатов клинических, лабораторных исследований, эндоскопических и других методов визуализации;
- клиническое ухудшение — усиление симптомов (общего самочувствия, частоты дефекаций, абдоминальных болей);
- повышение лабораторных показателей активности патологического процесса — ухудшение лабораторных показателей (содержания СРП, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ);
- ухудшение по данным эндоскопии — повышение балльной оценки индекса SES-CD или индекса Rutgeerts;
- ухудшение по данным МРЭ — повышение балльной оценки индекса MaRIA, прогрессирование отдельных МРЭ-признаков;
- потребность в экстренной госпитализации по поводу БК — эпизод повышения активности заболевания с необходимостью госпитализации; плановые госпитализации для проведения диагностических или лечебных процедур являлись критерием исключения.

2.2.8. Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере при помощи свободного языка программирования R и свободной среды разработки программного обеспечения RStudio.

Использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. В рамках описательной статистики для признаков, имеющих непрерывное распределение рассчитывали среднее арифметическое (M)

и среднюю ошибку среднего значения (m, SE), в некоторых случаях указывали стандартное отклонение (SD). При анализе дискретно распределённых признаков рассчитывали частоты встречаемости.

Для изучения независимости численных и категориальных переменных с несколькими уровнями использовали дисперсионный анализ (ANOVA), при множественных сравнениях впоследствии применяли поправку Бонферрони. Для изучения независимости численных и дихотомических переменных использовали t-критерий Стьюдента или ранговый U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Для изучения независимости категориальных переменных проводили построение таблиц сопряжённости с подсчётом статистики Пирсона χ^2. Для определения факторов риска в случае дихотомических переменных строили таблицы сопряжённости с подсчётом отношения шансов (ОШ, OR) и их 95 % доверительного интервала (CI, ДИ). Для малых выборок применяли точный тест Фишера с расчётом вероятности p. Для расчёта корреляций (проверки выявленных предикторов на коллинеарность и взаимодействие) применяли коэффициент ассоциации (r_a) для таблиц 2 на 2 и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) для численных переменных.

Вероятность хирургического вмешательства оценивали при помощи регрессионного анализа методом логистической регрессии. В рамках описания моделей указывались весовые значения предикторных переменных (β) и их стандартные ошибки (CO, SE), статистика критерия Вальда (χ^2), p-значение для каждой предикторной переменной и отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Определение порогового значения проводилось путём построения ROC-кривой для модели. В качестве дополнительной меры качества модели рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC). Для анализа потребности в операциях также применяли анализ выживаемости с построением кривых Каплана — Мейера.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ сроков постановки диагноза

Задержку постановки диагноза мы фиксировали на момент его установления и определяли временным периодом (месяцы) от первого появления симптомов до установления или подтверждения диагноза специалистом. При всех формах БК длительность от дебюта заболевания до постановки диагноза составляла в среднем 106,9 ± 9,1 мес. Вне зависимости от формы заболевания, у 59 % больных диагноз был установлен через 36 мес. от момента появления первых симптомов и позже. Средний возраст пациентов при постановке диагноза в целом составил 36,1 ± 1,1 года. Достоверных различий в сроках задержки диагноза в зависимости от формы БК установлено не было.

Меньший срок установления диагноза чаще ассоциировался с локализацией болезни в терминальном отделе подвздошной кишки (L1) (p = 0,0321, таблица 3.1).

Таблица 3.1.— Сроки постановки диагноза при различной локализации БК

Локализация	Группа	n	Сроки постановки диагноза (M ± m, мес)	Возраст начала заболевания, лет	Возраст постановки диагноза, лет
Терминальный илеит (L1)	1	63	77,1±11,2*	26,9±1,6	32,5±1,4
Колит (L2)	2	58	117,2±18,5	32,1±2,2	40,5±2,2
Илеоколит (L3)	3	66	112,0±16,2	24,7±1,7	33,3±2,0
Верхний отдел ЖКТ (L4)	4	31	84,1±18,9	29,4±2,1	35,6±2,4

*Достоверные различия (p < 0,05) при сравнении с группами 2, 3.

Выявлены достоверные различия в более быстрой верификации диагноза (в срок 2 мес и раньше от момента появления симптомов) при фульминантной манифестации заболевания (p = 0,0379, ДИ = 1,07…4,06), тогда как длительность установления диагноза более 133 мес достоверно чаще была при постепенном начале заболевания (p = 0,0379, ДИ = 0,12…0,89).

С длительностью симптомов менее 15,5 мес ассоциировались указания в анамнезе на наличие ВКП — периферическая артропатия (p = 0,0247) и афтозный стоматит (p = 0,0165), а также повышенной СОЭ (p = 0,0419). Более ранние сроки постановки диагноза коррелировали с ранним возрастом появления симптомов (R = –0,25, p = 0,0002) (рисунок 3.1).

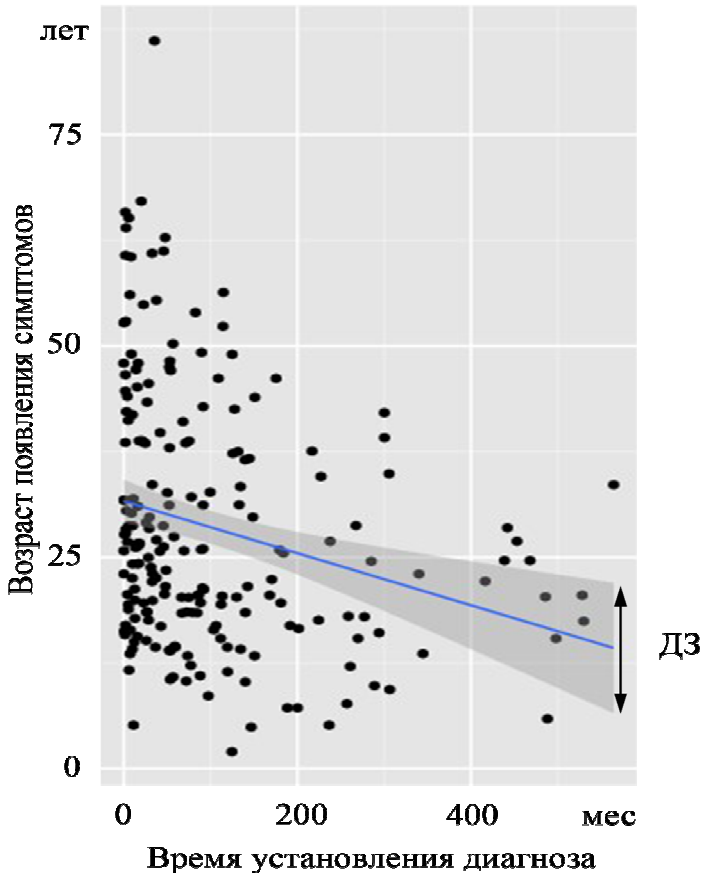


Рисунок 3.1. Зависимость сроков установления диагноза от возраста появления симптомов. ДЗ — доверительная зона.

Сроки верификации диагноза у мужчин были меньше, чем у женщин (в среднем 81,9 мес и 115,7 мес соответственно, p = 0,0401), в свою очередь, длительность периода до установления диагноза более 133 мес достоверно чаще была у женщин (p = 0,0437, ДИ = 1,07…4,06).

Диагноз при включении в исследование был установлен специалистом Городского центра ВЗК в 82 случаях (39 %) или подтверждался при направлении гастроэнтерологами поликлиник (5 %) и стационаров (34 %), а также другими специалистами (31 %). Передано под наблюдение из педиатрической сети с установленным диагнозом 12 (6 %) молодых взрослых. Достоверно чаще «другими специалистами» устанавливался диагноз осложненной формы БК (p = 0,001).

3.2. Анализ данных анамнеза

Данные о возрасте больных в дебюте заболевания представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.— Половой и возрастной состав групп при дебюте заболевания

Форма БК	Группа	n	Мужчины	Женщины	Возраст при дебюте, годы	
					M±m	Диапазон
B1	1	126	52 (41%)	74 (59%)	34,9±1,4	11,9–86,9
B2	2	45	17 (38%)	28 (62%)	40,3±2,1	15,9–65,7
B3	3	13	7 (54%)	6 (46%)	34,2±2,9	22,5–60,1
B2B3	4	26	15 (58%)	11 (42%)	35,7±3,0	14,7–79,1

Были установлены различия в частоте встречаемости формы БК в зависимости от пола. Пенетрирующие осложнения несколько чаще встречались у мужчин (p > 0,05). У больных БК с дебютом болезни в возрасте 31−45 лет наиболее часто наблюдалась осложненная форма болезни (p = 0,0094, ДИ = 1,30…5,13) (рисунок 3.2).

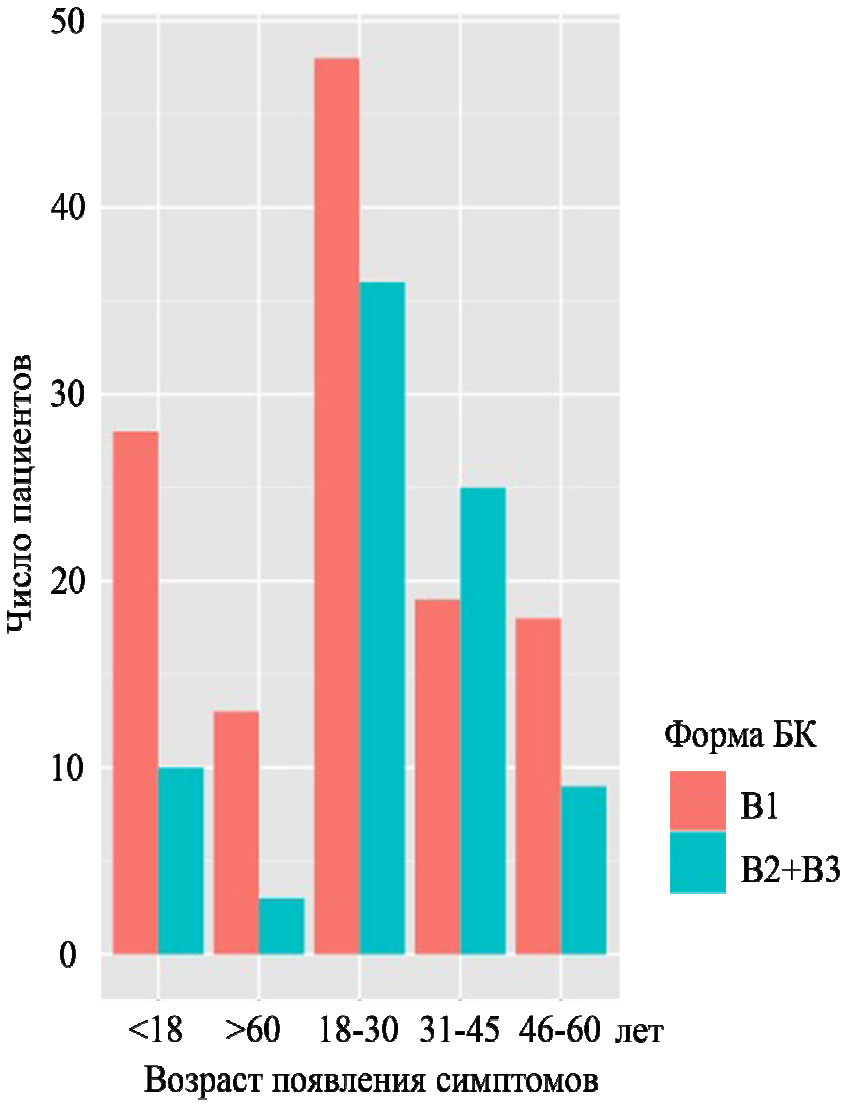


Рисунок 3.2. Частота воспалительной и осложненных форм БК в зависимости от возраста дебюта заболевания.

Следует отметить однородность исследуемой когорты по месту проживания — 96 % больных являлись жителями города. Вне зависимости от формы БК пациенты чаще были семейными, чем одинокими, но при этом у одиноких чаще наблюдалось осложненное течение БК ($p > 0,05$). Анализ возможных факторов риска осложненной формы БК приведен в таблице 3.3.

Таблица 3.3.— Факторы, предрасполагающие к осложненным формам БК

Факторы	Группа В1 n = 126		Группа В2 n = 45		Группа В3 n = 13		Группа В2В3 n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Место проживания								
Город	119	96	43	96	10	91	25	96
Село	5	4	2	4	1	9	1	4
Семейный статус								
Одинокие	22	18	9	22	3	30	3	13
Семейные	98	82	33	78	7	70	20	87
Социальный статус								
Работающие	98	78	42	93	10	83	19	73
Инвалиды по БК	49	39	18	40	2	15	13	50
Отягощенная наследственность по ВЗК								
Не отягощена	108	87	43	96	11	86	23	88
ВЗК у матери	6	4	1	2	1	7	0	0
ВЗК у отца	3	2	0	0	0	0	1	4
ВЗК у брата, сестры	2	2	0	0	0	0	0	0
ВЗК у родственников по линии матери	1	1	0	0	0	0	0	0
ВЗК у родственников по линии отца	3	2	0	0	1	7	1	4
ВЗК у дочери, сына	0	0	1	2	0	0	0	0
Статус курильщика								
Никогда не курил	68	55	21	50	6	46	11	44
Курил ранее	23	19	7	17	0	0	2	8
Курит (при постановке диагноза)	32	26	14*	33	7*	54	12*	48

Окончание таблицы 3.3

Факторы	Группа В1 n = 126		Группа В2 n = 45		Группа В3 n = 13		Группа В2В3 n = 26	
	n	%	n	%		n	%	n
Аппендэктомия	8	6	2	4	4*	31	6*	23
Хирургические вмешательства по поводу БК в анамнезе								
Аноректальные поражения	14	11	7	15	0	0	1	4
Свищи, абсцессы	14	11	3	6	4*	31	5*	20

*Достоверные различия ($p < 0,05$) с группой В1.

Указание на отягощенный анамнез отмечено у 11 % пациентов, вне зависимости от формы заболевания. Обнаружены достоверные различия между группами. Дебют форм БК В2 и В2В3 (в сравнении с В1) у продолжающих курить пациентов, наблюдался чаще, чем у тех, кто никогда не курил или курил ранее, что рассматривается как фактор риска осложненной формы ($p = 0,045$, ДИ = 1,09…3,64). Среди никогда не куривших было больше женщин ($p = 0,049$, ДИ = 0,31…0,96). Указание в анамнезе на аппендэктомию достоверно чаще наблюдалось у больных с формами болезни В3 и В2В3 ($p = 0,0273$, ДИ = 1,39…18,15 и $p = 0,0309$, ДИ = 1,26…10,54 соответственно), особенно при совместном анализе ($p = 0,0007$, ДИ = 2,12…14,52). Больным с формами БК В3 и В2В3 чаще проводились хирургические вмешательства в прошлом по поводу внутриабдоминальных свищей и абсцессов ($p = 0,0479$, ДИ = 1,11…6,67).

Таким образом, анализ данных анамнеза позволил выявить половые различия, а также особенности в возрасте и частоте встречаемости факторов риска между группами.

3.3. Анализ клинической картины

Основные симптомы, встречавшиеся в дебюте (при клинической манифестации) клинических форм БК, представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.— Частота встречаемости симптомов при клинической манифестации заболевания (в анамнезе)

Симптомы	Группы							
	В1 n = 126		В2 n = 45		В3 n = 13		В2В3 n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Боли	80	63	27	60	9	69	22	85
Похудение	48	38	12	27	2	15	10	38
Диарея	84	67	30	67	7	53	18	69
Запоры	9	7	5	11	0	0	0	0
Чередование диареи с запорами	12	9	4	9	1	8	2	8
Императивность позывов	5	4	1	100	0	0	0	0
Слизь	24	19	8	18	1	8	1	4
Кровь	52	41	17	38	2	15	2*	8
Диспепсия	24	19	9	20	3	23	6	23
Рвота	8	6	3	7	1	8	7*	27
Повышение температуры тела	67	53	17*	38	8	61	10*	38
Слабость	30	24	10	22	3	23	4	15
Кишечная колика	0	0	5*	11	1*	8	4*	15
Парапроктиты	4	3	1	2	0	0	1	4
Анальная трещина	16	13	4	9	1	8	2	8
Ложные позывы	2	1	1	2	0	0	1	4
Боли в прямой кишке	13	10	3	7	1	8	1	4
Анемия	40	32	14	31	4	31	9	35
Повышенная СОЭ	40	32	20	44	4	31	9	35
Лейкоцитоз	24	19	14	31	4	31	6	23
Тромбоцитоз	12	9	6	13	2	15	7*	27
Повышение содержания СРП	13	10	8	18	0	0	1	4

*Достоверные различия ($p < 0,05$) с группой В1.

В анамнезе наиболее частыми жалобами больных во всех группах были боли, диарея и похудение. Интересно, что одинаково часто имелись указания на слабость (15−24 %), которую также можно рассматривать в качестве характерного симптома БК. У больных всех групп наблюдались чередование учащения и задержки стула, эпизоды появления анальных трещин и прокталгий. Данные документации показали сравнимую частоту встречаемости ($p > 0,05$) анемии, повышенной СОЭ, лейкоцитоза и повышения содержания СРП.

Выявлен ряд достоверных различий по частоте встречаемости отдельных симптомов. В анамнезе примесь крови в кале достоверно реже встречалась у больных с формой болезни В2В3 ($p = 0,0040$, ДИ = 0,03…0,58), у которых, в свою очередь, достоверно чаще были указания на эпизоды рвоты и экстренных госпитализаций по поводу «кишечной колики» ($p = 0,0025$, ДИ = 1,86…15,03 и $p = 0,0060$, ДИ = 1,91…35,05 соответственно). Сравнительный анализ данных предоставленной первичной документации показал более часто наблюдаемый у данной группы больных тромбоцитоз ($p = 0,0481$, ДИ = 1,13…8,07). У больных с формами БК В2 и В2В3 реже имелись указания на повышение температуры тела ($p = 0,0467$, ДИ = 0,30…0,95).

Симптомы, наблюдаемые у пациентов при включении в исследование, представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5.— Симптомы при включении в исследование

Симптомы	Группа В1 n = 126		Группа В2 n = 45		Группа В3 n = 13		Группа В2В3 n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Жалобы								
Боли	89	70	33	73	10	77	23	88
Похудение	53	42	22	49	1*	8	8	31
Диарея	99	78	24*	53	6*	46	16	61
Задержка стула	9	7	3	7	1	8	3	11
Чередование диареи и запора	4	3	4	9	0	0	2	8

Продолжение таблицы 3.5

Симптомы	Группа В1 n = 126		Группа В2 n = 45		Группа В3 n = 13		Группа В2В3 n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Затрудненная дефекация	3	2	3	7	0	0	0	0
Ощущение неполного опорожнения прямой кишки	2	1	2	4	0	0	1	4
Императивность позывов к дефекации	11	9	2	4	0	0	1	4
Примесь слизи к калу	35	28	11	24	0	0	2	8
Примесь крови к калу	49	39	10	22	1	8	4*	15
Рвота	2	1	8*	18	3*	23	5*	19
Повышение температуры тела	60	48	26	58	10	77	13	50
Общая слабость	46	36	16	35	3	23	13	50
Ложные позывы к дефекации	13	10	4	9	0	0	0	0
Боли в прямой кишке	9	7	4	9	0	0	2	8
Данные физикального обследования								
Инфильтрат в брюшной полости	0	0	5*	11	5*	38	10*	38
Свищи (любой локализации)	3	2	0	0	4*	31	6*	23
Парапроктит	4	3	1	2	0	0	1	4
Анальная трещина	8	6	2	4	0	0	1	4
Нодозная эритема	2	1	0	0	1	8	0	0
Гангренозная пиодермия	2	1	0	0	0	0	0	0
Увеит, иридоциклит	2	1	0	0	0	0	1	4
Периферическая артропатия	30	24	5	11	1	8	1*	4
Афтозный стоматит	8	6	1	2	0	0	0	0
Сакроилеит	7	5	1	2	0	0	1	4
Спондилоартрит	4	3	0	0	0	0	0	0

*Достоверные различия ($p < 0,05$) с группой В1.

Наиболее частыми симптомами БК у больных всех групп были боли (74 %), диарея (69 %) и похудение (40 %), одинаково часто наблюдалась также общая слабость (37 %). Достоверно чаще общая слабость ассоциировалась с тромбоцитозом по данным первичной документации (p = 0,007, ДИ = 1,45…7,87), а также с более высоким индексом Харви — Брэдшоу (p = 0,0055) и более высоким содержанием палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов (чаще была при их содержании 10,67 % , чем при 6,95 %, p = 0,0367) при установлении диагноза.

Выявлен ряд достоверных различий по частоте встречаемости отдельных симптомов при постановке диагноза, в зависимости от формы БК. Больные с воспалительной формой (B1) чаще жаловались на диарею и примесь крови в кале (p = 0,0024, ДИ = 1,65…5,45 и p = 0,0087, ДИ = 1,51…5,68 соответственно). Углубленный анализ показал, что среди больных с локализацией L4 диарея достоверно реже ассоциировалась с формой B2, относительно всех остальных форм в сумме (p = 0,0493, ДИ = 0,02…0,81). При осложненных формах БК достоверно чаще были жалобы на рвоту (p < 0,001, ДИ = 3,26…65,34). Самым частым физикальным симптомом в группе больных с пенетрирующими осложнениями (B2, B3, B2B3) был пальпируемый инфильтрат в брюшной полости (p < 0,001, ДИ = 5,4…311,86). Также в ходе физикального исследования у больных с формами B3 и B2B3 достоверно чаще наблюдались свищи, абдоминальные и (или) перианальные (p < 0,001, ДИ = 7,4…116,5).

Получены достоверные различия симптомов в зависимости от характера дебюта заболевания. При постепенном начале чаще имело место похудение и хроническая диарея не только в анамнезе (p = 0,0216, ДИ = 0,16…0,83 и p = 0,0027, ДИ = 0,17…0,67 соответственно), но и при установлении диагноза (p = 0,002, ДИ = 0,12…0,61 и p = 0,007, ДИ = 0,18…0,74 соответственно). Постепенный характер начала заболевания при установлении диагноза чаще ассоциировался с примесью крови (p = 0,0396, ДИ = 0,16…0,90), а фульми-

нантный — с рвотой и пальпируемым инфильтратом в брюшной полости (p = 0,0004, ДИ = 2,18−16,21 и p = 0,0018, ДИ = 1,81−12,19 соответственно).

Наличие перианальных поражений не ассоциировалось с определенной формой БК (p > 0,05). При этом оно было связано с достоверно более частым указанием в анамнезе на примесь крови в кале (p = 0,0002, ДИ = 1,88…7,05), перенесенные аноректальные операции (p < 0,0001, ДИ = 14,90…889,7) или самостоятельно вскрывшиеся парапроктиты (p = 0,0001, ДИ = 3,0…208,9), прокталгии или дискомфорт в прямой кишке (p = 0,0025, ДИ = 1,76…12,82), а также с наличием повышенной СОЭ (p = 0,0019, ДИ = 1,51…5,59), лейкоцитоза и (или) палочкоядерного сдвига нейтрофильных лейкоцитов (p = 0,0018, ДИ = 1,56…6,31 %). При постановке диагноза перианальная локализация БК ассоциировалась с хронической диареей (p = 0,0145, ДИ = 1,28…6,61), похуданием (p = 0,0131, ДИ = 1,24…4,51) и прокталгией (p = 0,0002, ДИ = 2,51…23,95).

Мы не выявили достоверных различий встречаемости осложнений в зависимости от локализации БК (p > 0,05) (таблица 3.6).

Таблица 3.6.— Частота встречаемости осложнений и локализация БК

Осложнения	Локализация БК							
	L1 n=63		L2 n=58		L3 n=66		L4 n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
БЭН	19	30	17	29	33	50	17	55
Анемия	23	36	25	43	33	50	13	42
Инфильтрат в брюшной полости	18	28	2	3	7	10	6	19
Свищи межкишечные	7	11	1	2	2	3	1	3
Свищ пузырно-кишечный	1	1	0	0	0	0	0	0

Окончание таблицы 3.6

Осложнения	Локализация БК							
	L1 n=63		L2 n=58		L3 n=66		L4 n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Свищ ректовагинальный	0	0	1	2	0	0	0	0
Свищ кишечно-кожный	2	3	0	0	0	0	0	0
Стриктура кишки	22	35	18	31	15	22	16	52
Кишечная непроходимость	12	19	1	2	3	4	11	35
Кровотечение	1	1	1	2	0	0	0	0
Тромбозы и тромбоэмболии	0	0	0	0	0	0	0	0
Сепсис	0	0	0	0	0	0	0	0
ЖКБ	1	1	3	5	0	0	2	6
МКБ	1	1	2	3	2	3	2	6
Параректальный свищ, парапроктит	3	3	7	12	10	15	1	3
Свищи другой локализации	1	1	0	0	0	0	0	0

При обобщенном анализе встречаемости ВКП выявлено их наличие у 76 (36,2 %) больных, одинаково часто у мужчин и женщин, вне зависимости от длительности заболевания. У 29 (13,8 %) пациентов наблюдалось более одного ВКП. Наиболее часто встречалась периферическая артропатия (23,3 %). Поражение кожи наблюдалось у 18 (8,6 %) больных, спондилоартрит — у 8 (3,81 %), сакроилеит — у 11 (5,24 %), поражение глаз — у 4 (1,9 %), афтозный стоматит — у 26 больных (12,38 %). Достоверных различий частоты ВКП в зависимости от формы БК выявлено не было (таблица 3.7).

Периферическая артропатия чаще имелась у больных с постепенным началом заболевания ($p = 0,0275$, ДИ = 0,1. . . 0,83). Выявлена ассоциация встречаемости ВКП и локализации БК (таблица 3.8).

Спондилоартрит наблюдался чаще у пациентов с локализацией L3 (p = 0,0013, ДИ = 2,0…138,14), тогда как афтозный стоматит встречался достоверно реже при локализации L2 (p = 0,007, ДИ = 0,011. . . 0,673).

Таблица 3.7.— Частота встречаемости внекишечных проявлений в зависимости от формы БК

Внекишечные проявления	Группы							
	B1 n=126		B2 n=45		B3 n=13		B2B3 n=26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Поражение кожи	11	9	5	11	1	8	1	4
Периферическая артропатия (I, II типа)	35	28	9	20	2	15	3	11
Спондилоартрит	6	5	2	4	0	0	0	0
Сакроилеит	9	7	1	2	0	0	1	4
Поражение глаз	3	2	0	0	0	0	1	4
Афтозный стоматит	16	13	4	9	1	8	5	19

Таблица 3.8.— Частота встречаемости ВКП и локализация БК

Осложнения	Локализация БК							
	L1 n=63		L2 n=58		L3 n=66		L4 n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Поражение кожи	4	6	4	7	6	9	4	13
Периферическая артропатия (I, II типа)	14	22	15	26	17	26	7	22
Спондилоартрит	1	1	3	5	4	6	1	3
Сакроилеит	1	1	4	7	6	9	0	0
Поражения глаз	2	3	1	2	2	3	2	6
Афтозный стоматит	13	21	1*	2	11	17	7	22

*Достоверные различия с другими группами (p < 0,05).

Балльная оценка индекса Харви — Брэдшоу при установлении диагноза была достоверно больше при осложненных формах заболевания, по сравнению с формой В1 (p = 0,0067, ДИ = 1,1…3,6). Мы не установили связь индекса Харви — Брэдшоу при постановке диагноза с длительностью анамнеза и характером дебюта заболевания. Достоверно меньшая концентрация гемоглобина и более высокое содержание палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов наблюдались при индексе активности Харви — Брэдшоу, соответствовавшем среднетяжелой, чем легкой БК (p < 0,05).

Таким образом анализ клинических данных позволил выделить наиболее типичные симптомы в дебюте и при развернутой клинической картине различных форм БК, выявить типичный дебют воспалительной и осложненных форм БК, частоту и динамику развития осложнений, установить отличительные особенности формы В2В3. Для воспалительной формы (В1) характерны постепенное начало, похудение, повышение температуры тела в анамнезе, а также синдром хронической диареи и примесь крови в кале, которые сохраняются на момент постановки диагноза. Для стриктурирующей формы (В2), по сравнению с В1, характерно фульминантное начало, боли и рвота при постановке диагноза, т. е. симптомокомплекс динамической кишечной непроходимости. Для пенетрирующей (В3) и пенетрирующей со стриктурами (В2В3) форм характерны аппендэктомия в анамнезе, фульминантное начало, боли, рвота и пальпируемый инфильтрат в брюшной полости, а также наличие свищей при постановке диагноза.

Особенностями клинической картины формы В2В3, в сравнении с В3, в анамнезе являются эпизоды рвоты и госпитализаций по поводу кишечных колик, отсутствие крови в кале и указаний на повышение температуры тела, а также тромбоцитоз.

3.4. Результаты лабораторных исследований

Результаты средних значений показателей гемограммы, биохимического анализа крови и концентрации ФК при включении в исследование приведены в таблице 3.9.

Таблица 3.9.— Основные лабораторные показатели при включении пациентов в исследование (M ± m)

Показатель	Группы			
	B1 n=126	B2 n=45	B3 n=13	B2B3 n=26
Содержание гемоглобина, г/л	118,6±2,3	113,1±3,7	122,8±6,8	111,4±2,9
Содержание гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин	53 пациента (58 %)	23 пациента (66 %)	4 пациента (67 %)	21 пациент (91 %)*
Гематокритное число	0,362±0,011	0,426±0,081	0,382±0,085	0,363±0,015
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	9,6±0,4	9,3±0,6	9,2±0,8	9,5±0,8
Палочкоядерные лейкоциты, %	9,5±1,3	8,3±1,5	5,8±1,1	6,8±1,5
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	373,6±20,8	442,2±43,0	496,0±144,1	485,7±36,1
Содержание тромбоцитов более 320×10^9/л	40 пациентов (55%)*	17 пациентов (71%)	3 пациента (75%)	17 пациентов (94%)*
СОЭ, мм/ч	25,5±1,8	32,8±3,1	32,8±8,2	35,0±2,3
Содержание СРП, мг/л	25,6±3,9	24,9±7,1	25,2±21,2	46,9±10,3
Содержание альбумина, г/л	35,3±1,6	36,1±4,0	—	30,7±1,8
Содержание ФК, мкг/г	561,8±80,0	590,9±102,7	—	831,9±105,9

*Достоверные различия ($p < 0,05$) с группами B1, B2, B3.
**Достоверные различия ($p < 0,05$) с группами B2, B3, B2B3.

Тромбоцитоз (содержание тромбоцитов в крови более 320×10^9/л) наблюдался достоверно чаще при форме B2B3 (p = 0,0033, ДИ = 1,87…117,28) и достоверно реже — при форме B1 (p = 0,0053, ДИ = 1,51…8,48) (рисунок 3.3).

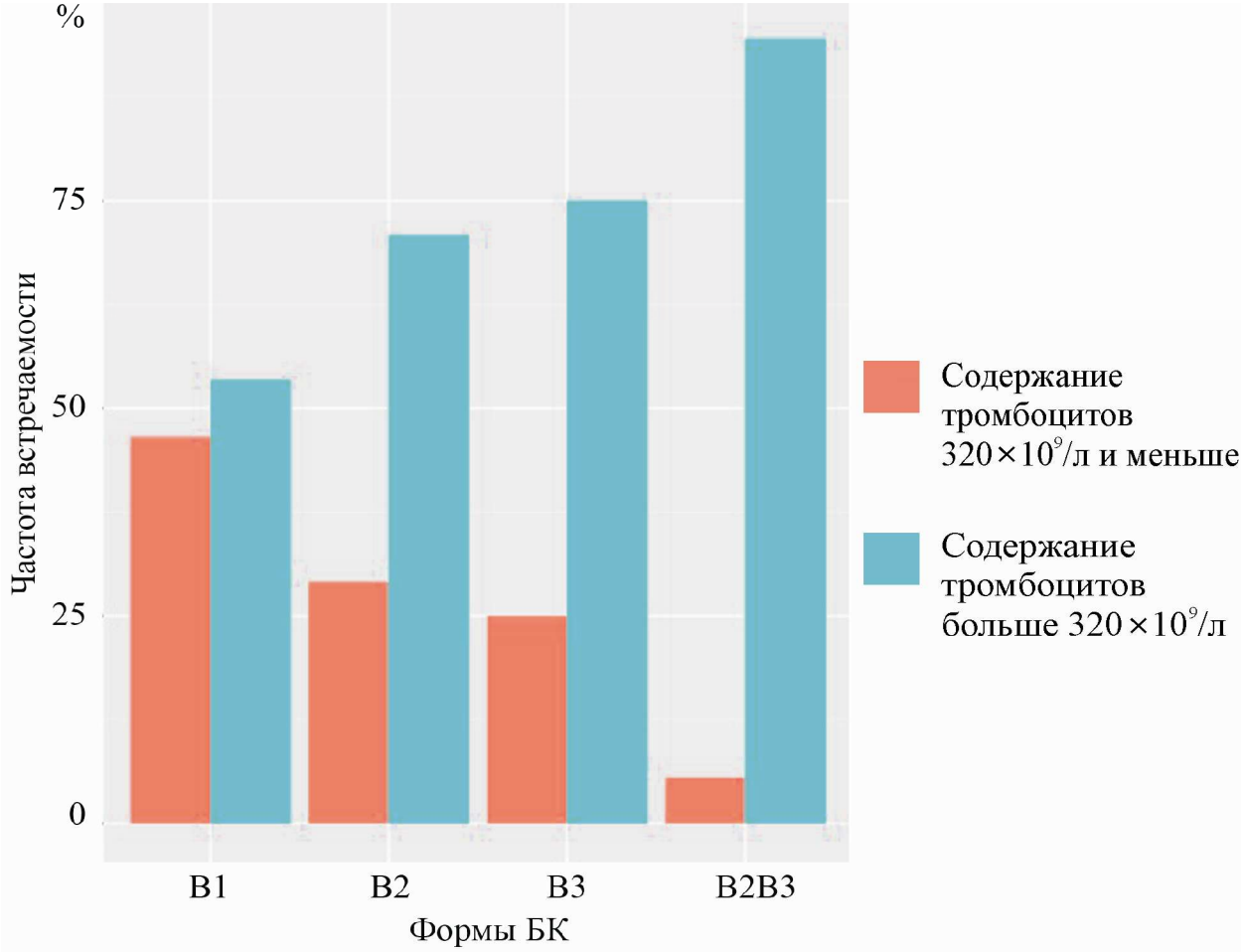


Рисунок 3.3. Зависимость частоты встречаемости тромбоцитоза от формы БК при постановке диагноза.

Не установлена связь тромбоцитоза с локализацией БК и перианальными поражениями (p > 0,05). Чаще он имелся у больных с анемией (p = 0,0344, ДИ = 1,14…5,29).

Оценка клинических исходов показала связь тромбоцитоза с формой B2B3 (ОШ = 14,8, ДИ = 1,9…117,3), а также в целом с осложненными формами БК (p = 0,0031, ДИ = 1,58…7,96) по завершении наблюдения. Содержание тромбоцитов более 420×10^9/л при постановке диагнозе ассоциировалось с потребностью в назначении системных стероидов и увеличением частоты осложненных форм БК по завершении исследования (p = 0,0275) (рисунок 3.4).

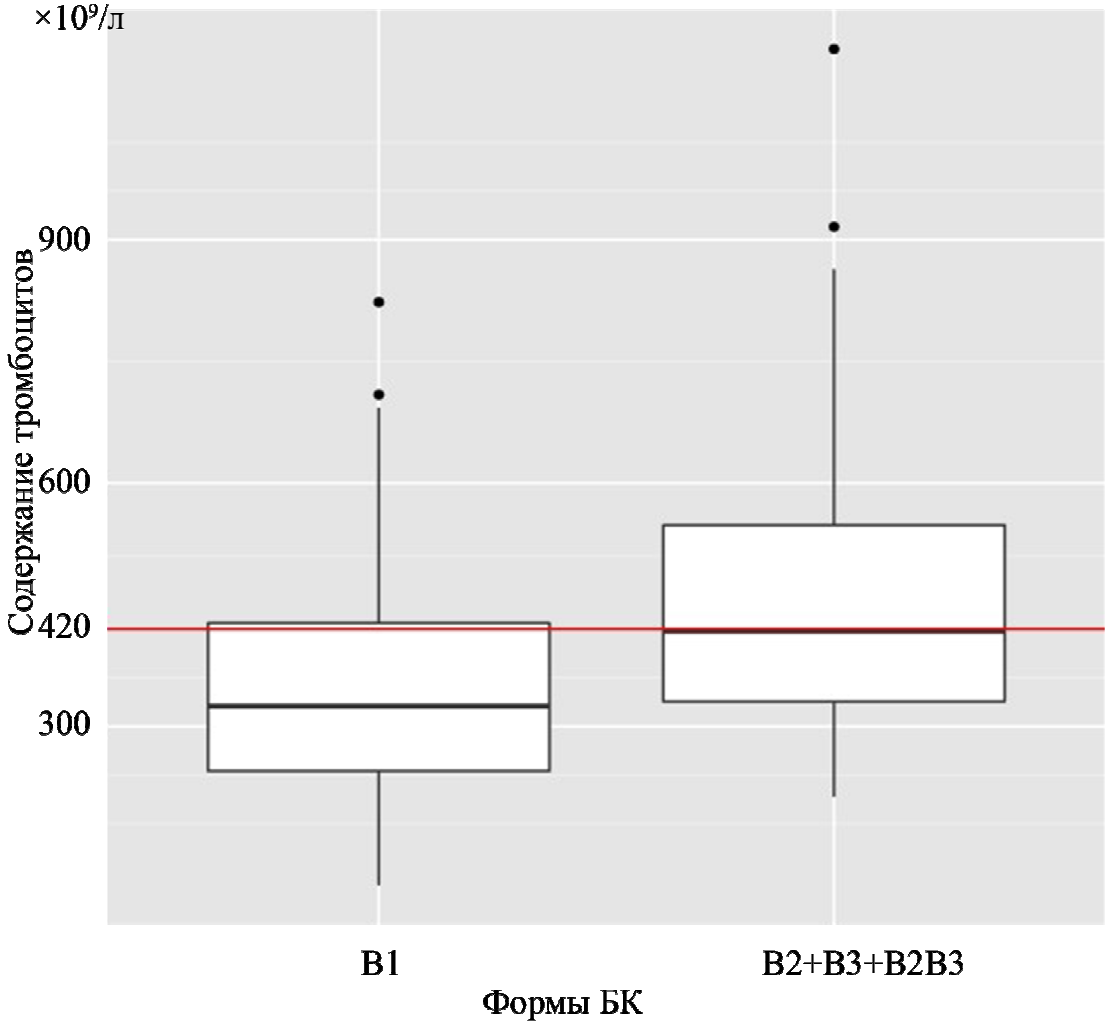


Рисунок 3.4. Содержание тромбоцитов более 420×10^9/л и частота развития осложненных форм по завершении наблюдения.

С изначально имевшимся тромбоцитозом также ассоциировались прогрессирование по данным МРТ, в том числе послеоперационный рецидив (p = 0,0192) и потребность в назначении системных стероидов (p = 0,0480) при 4-м визите больных.

С тромбоцитозом ассоциировались также потребность в госпитализации (p = 0,0166, ДИ = 0,90…57,95) и оперативном лечении (p = 0,0322, ДИ = 0,9…57,95) в ходе наблюдения (рисунок 3.5).

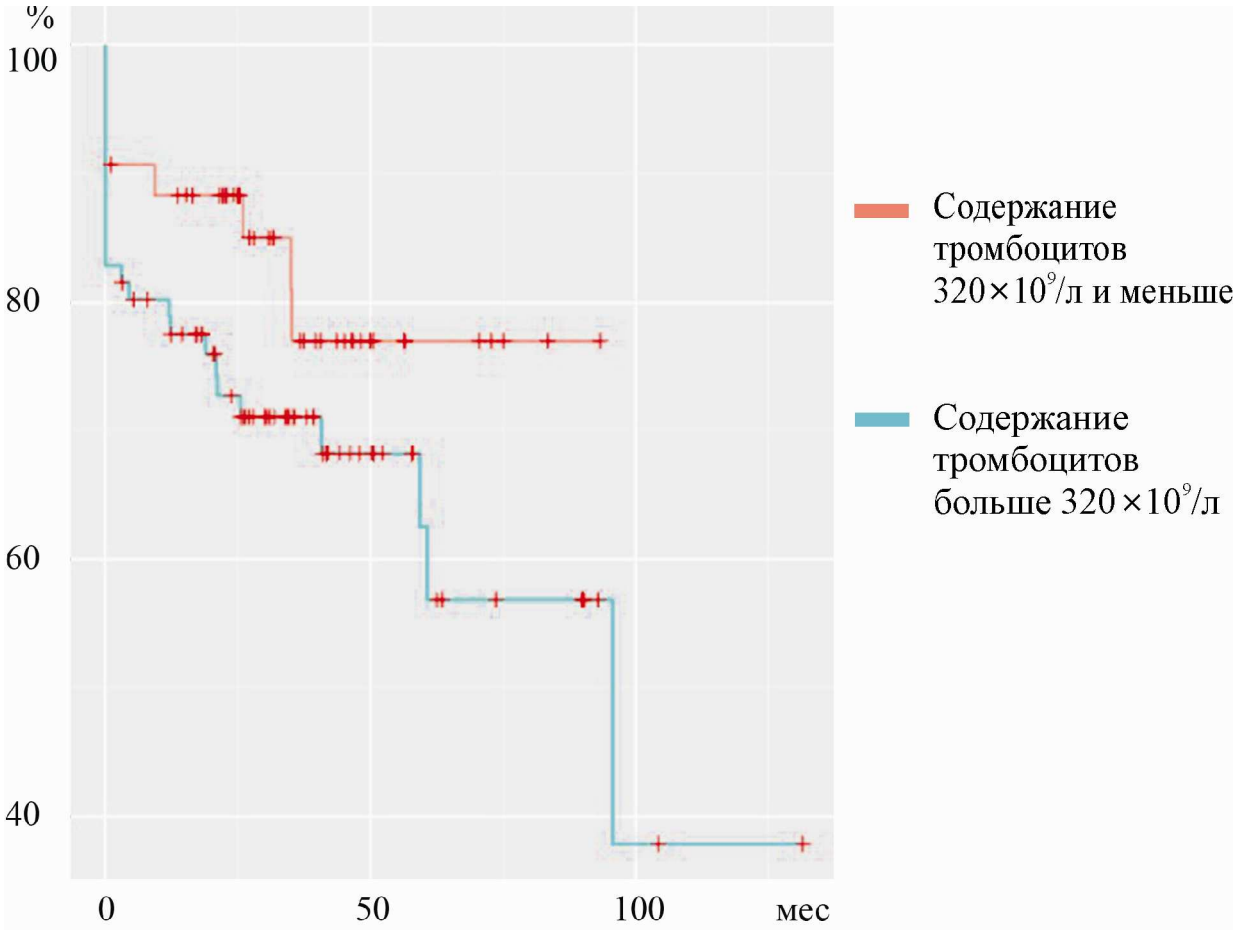


Рисунок 3.5. Хирургическое лечение в ходе наблюдения в зависимости от содержания тромбоцитов при постановке диагноза. По оси ординат — процент больных, избежавших хирургического лечения.

Анемия на момент постановки диагноза наблюдалась у 101 (65 %) больных вне зависимости от пола и возраста, а также фенотипа БК и задержки диагностики. Достоверно более низкое содержание гемоглобина было у женщин (p = 0,0091). У курильщиков анемия встречалась достоверно реже (p = 0,0059). Анемия достоверно реже встречалась при неосложненной форме БК (p = 0,0472, ДИ = 1,07…4,34) и достоверно чаще — при фульминантном начале болезни (p = 0,0173, ДИ = 1,31…10,06). Не установлена прямая связь анемии с указанием на примесь крови в кале. При сравнении с формой B1 достоверно чаще анемия была связана с формой B2B3 (ОШ = 7,5, ДИ = 1,7…34,0). При постановке диагноза более низкое содержание гемоглобина ассоциировалось с осложнениями БК в виде абсцесса (p = 0,0042) и ки-

шечной непроходимости (p = 0,0116), а также с потребностью в хирургическом лечении (p = 0,0064). Анализ клинических исходов показал ассоциацию изначально имевшейся анемии с ухудшением в виде повышения лабораторных показателей активности заболевания (p = 0,0195, ДИ = 0,19…0,82) и потребностью в экстренной госпитализации (p = 0,0442, ДИ = 1,11…13,98) в ходе дальнейшего наблюдения. По завершении исследования с изначально имевшейся анемией ассоциировалось отсутствие ответа на терапию (p = 0,0047, ДИ = 0,13…0,67) и прогрессирование по данным эндоскопии, в том числе, послеоперационный рецидив (p = 0,0442, ДИ = 1,11…13,98).

Лейкоцитоз (содержание лейкоцитов более $9{,}00\times10^9$/л) имелся при постановке диагноза в целом у 68 (46 %) больных вне зависимости от фенотипа БК. Нормальное содержание лейкоцитов ассоциировалось с отсутствием ухудшения при 2-м визите (p = 0,0168), однако было связано с риском развития лейкопении (p = 0,0008).

Мы установили корреляцию содержания палочкоядерных лейкоцитов и балльной оценки индекса Харви — Брэдшоу (r = 0,29, p = 0,0027). Увеличение содержания палочкоядерных лейкоцитов (более 6 %) при установлении диагноза ассоциировалось с назначением стероидов (p = 0,0375) и тиопуринов (p = 0,0261), а также с потребностью в назначении тиопуринов при 2-м визите пациентов (p = 0,0359). В свою очередь, нормальное содержание палочкоядерных лейкоцитов ассоциировалось с отсутствием назначения терапии при 2-м визите (p = 0,0133). Однако в ходе последующего наблюдения этим больным чаще требовались экстренная госпитализация (p = 0,0390), назначение ципрофлоксацина (p = 0,0131) и усиление терапии тиопуринами (p = 0,0253).

Анализ показал, что величина СОЭ не зависела от фенотипа БК, наличия внекишечных проявлений, длительности болезни, а также балльной оценки индекса Харви — Брэдшоу. В свою очередь, установлена умеренная корреляция величины СОЭ с балльной оценкой индекса SES-CD (R = 0,34, p = 0,0004). При этом корреляция сохранялась при 3-м и 4-м визитах пациентов (R = 0,26, p = 0,0518 и R = 0,30, p = 0,0237 соответственно).

При установлении диагноза увеличение СОЭ ассоциировалось с анемией ($p < 0,001$), пальпируемым инфильтратом в брюшной полости ($p = 0,0346$), стриктурой кишки ($p = 0,0324$), потребностью в назначении стероидов ($p = 0,0055$), метронидазола ($p = 0,0060$) и ципрофлоксацина ($p = 0,0389$). Анализ краткосрочных исходов при 2-м визите показал, что величина СОЭ 40 мм/ч и больше (при норме меньше 15 мм/ч) при установлении диагноза ассоциировалась с повышением лабораторных показателей активности заболевания ($p = 0,0305$), назначением тиопуринов ($p = 0,0243$), а также с потребностью в экстренной госпитализации ($p = 0,0483$) и оперативном лечении ($p = 0,0383$). В ходе последующего наблюдения изначальная величина СОЭ 40 мм/ч и больше ассоциировалась при 3-м визите пациентов с повышением лабораторных показателей активности заболевания ($p = 0,0025$) и экстренной госпитализацией ($p = 0,0091$).

При постановке диагноза содержание СРП исследовано у 71 (34 %) больного. Повышение концентрации СРП наблюдалось вне зависимости от фенотипа БК ($p > 0,05$). В свою очередь, достоверно более высокое содержание ассоциировалось с ВКП — периферической артропатией ($p = 0,0042$, ДИ = 1,59…9,79), спондилоартритом ($p = 0,0006$, ДИ = 2,93…298,01) и сакроилеитом ($p = 0,0176$, ДИ = 1,53…21,52), а также осложнениями в виде свищей ($p = 0,0368$). Выявлена корреляция содержания СРП с балльной оценкой SES-CD при постановке диагноза ($r = 0,24$, $p = 0,0438$).

Анализ исходов показал, что нормальная концентрация СРП (меньше 5,0 мг/л) при постановке диагноза, которая наблюдалась у 22 % больных, при 2-м визите ассоциировалась с отсутствием клинического ухудшения ($p = 0,0048$). Однако изначально нормальное содержание СРП ассоциировалось с более частым назначением иммуносупрессоров в ходе последующего наблюдения ($p = 0,0058$, ОШ = 9,9, ДИ = 1,2…81,9). В свою очередь, изначально высокое содержание СРП (более 5 мг/л) было связано с назначением тиопуринов ($p = 0,0058$) уже при 2-м визите. Установлено значение содержа-

ния СРП больше 22 мг/л в качестве предиктора назначения иммуносупрессоров в ходе наблюдения (p = 0,058, ОШ = 9,9, ДИ = 1,2...81,9) (рисунок 3.6).

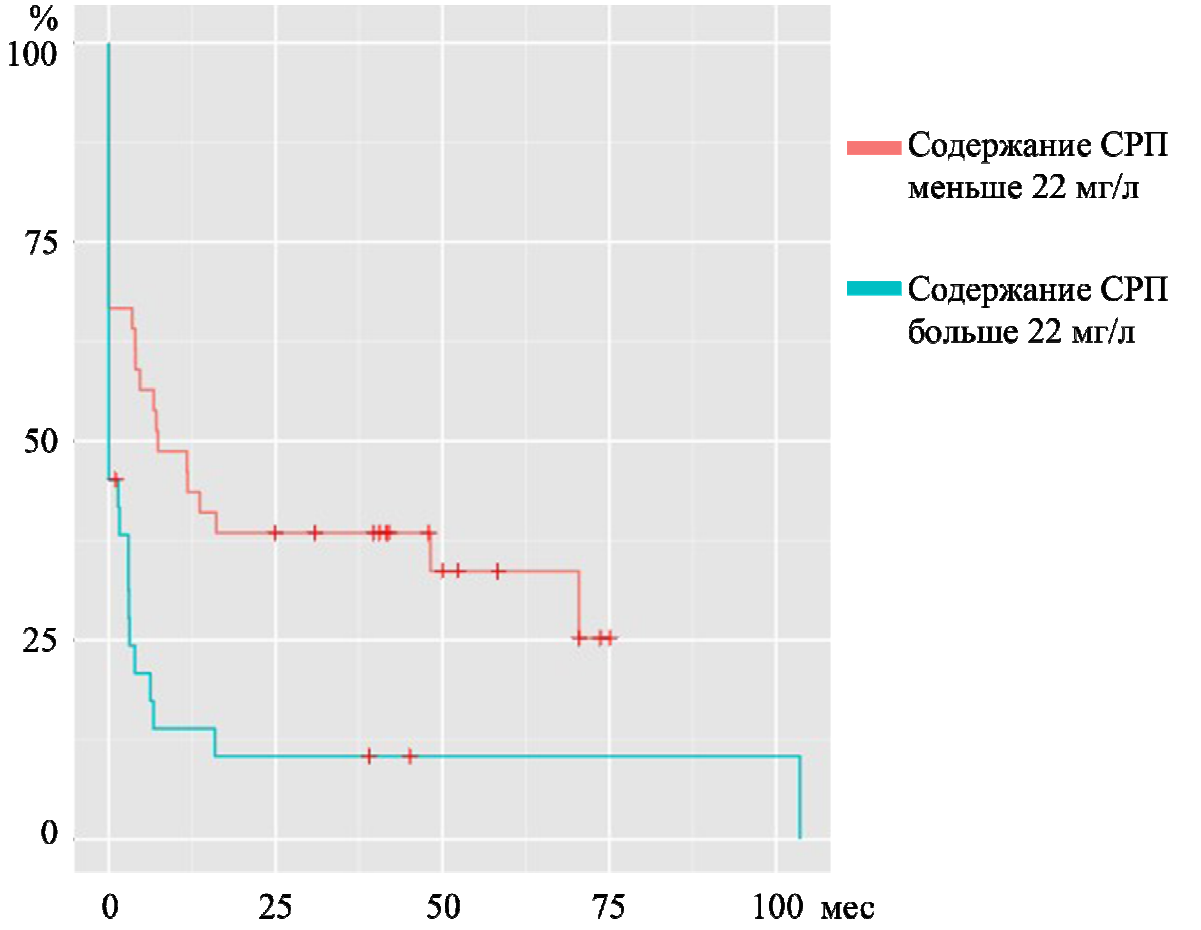


Рисунок 3.6. Содержание СРП при постановке диагноза и назначение иммуносупрессоров в ходе наблюдения. По оси ординат — % больных, не получавших иммуносупрессоры.

Анализ долгосрочных исходов по завершении исследования показал потребность сокращения интервала введения анти-ФНО-α-препаратов у всех трех пациентов с исходной концентрацией СРП больше 40 мг/л (p = 0,0067) при 4-м визите.

Более низкая концентрация альбумина при установлении диагноза ассоциировалась с белково-энергетической неостаточностью (БЭН) (p = 0,0061) и анемией (p = 0,0179). Больным с более высоким содержанием альбумина достоверно реже назначалась базисная терапия (p = 0,0303).

Содержание ФК на момент включения в исследование определяли у 49 (23 %) больных. Среднее значение концентрации ФК составило 572,1±50,5 мкг/г (от 9 до 1378 мкг/г). Мы не установили связь ФК с формой БК. Однако у больных с поражением верхнего отдела ЖКТ (L4) его концентрация была наименьшей, тогда как максимальная — при илеоцекальной (L3) локализации болезни (532,1 ± 86,1 мкг/г и 856,0 ± 219 мкг/г соответственно, $p < 0,05$). Выявлена корреляция содержания ФК и балльной оценки индекса Харви — Брэдшоу при установлении диагноза ($r = 0,43$, $p = 0,0022$), (рисунок 3.7).

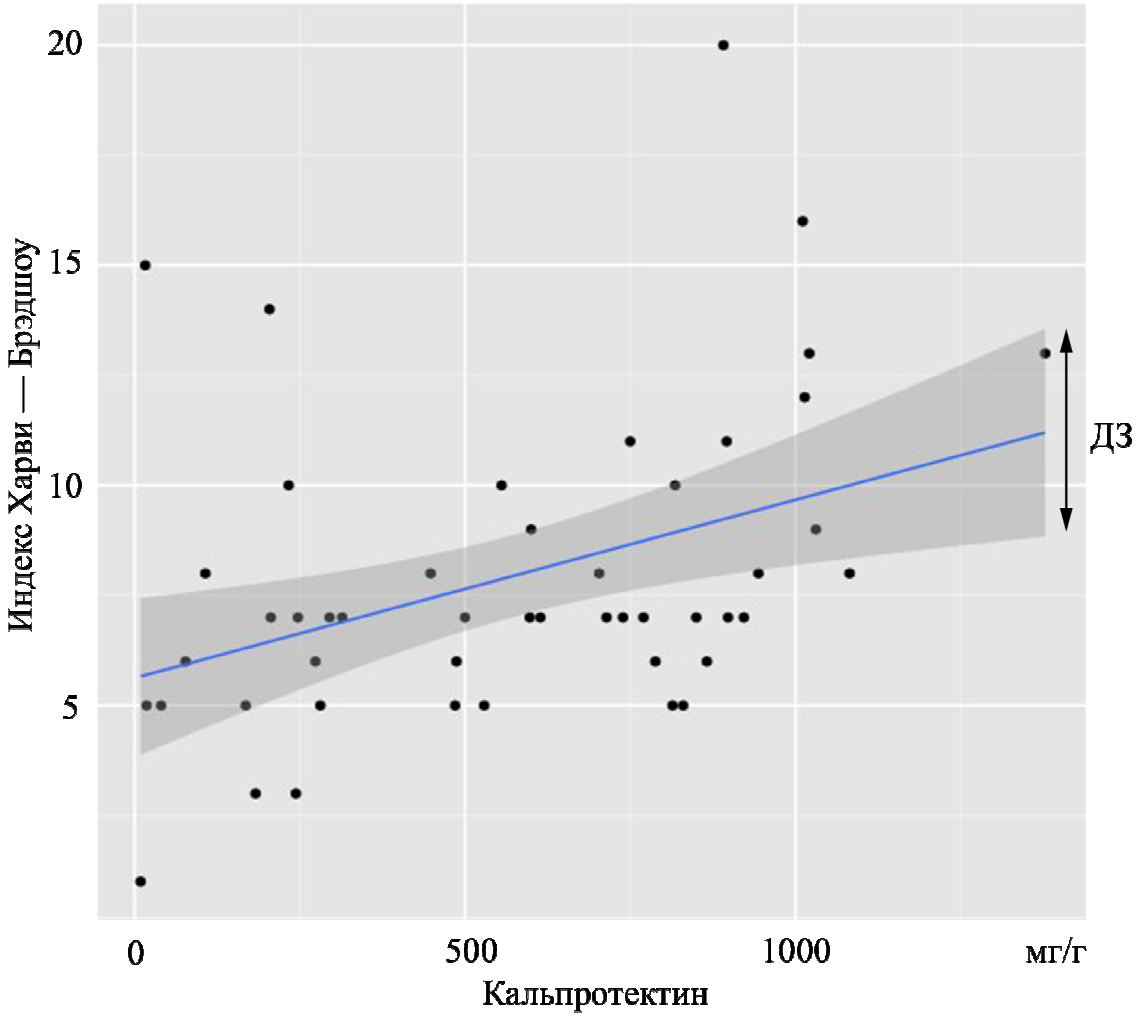


Рисунок 3.7. Балльная оценка индекса Харви — Брэдшоу и содержание ФК. ДЗ — доверительная зона.

Мы обнаружили корреляцию концентрации ФК с балльной оценкой протяженности изъязвлений индекса SES-CD при 3-м и 4-м визитах ($R = 0,55$, $p = 0,0048$ и $R = 0,38$, $p = 0,0315$ соответственно).

Установлена значимость концентрации ФК в качестве предиктора краткосрочных и долгосрочных исходов. Концентрация ФК 800 мкг/г и больше ассоциировалась с потребностью в назначении при 1-м визите системных стероидов (p = 0,0057) и тиопуринов (p = 0,0158) и являлась фактором риска формирования стероидозависимости (p = 0,0022), а также повышения лабораторных показателей активности болезни (p = 0,0425), потребности в назначении системных стероидов (p = 0,0047) и тиопуринов (p = 0,0008) при 2-м визите. Более высокая концентрация ФК при установлении диагноза ассоциировалась при 3-м визите с клинической ремиссией (p = 0,0107), при этом — с коррекцией при 2-м визите базисной терапии назначением системных стероидов и азатиоприна (p < 0,0001 и p = 0.0047 соответственно), однако без достоверных различий продолжительности приема азатиоприна. Установлено, что изначальное содержание ФК 800 мкг/г и больше ассоциировалось с потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов при 3-м (p = 0,0417) и 4-м (p = 0,0282) визитах (рисунок 3.8).

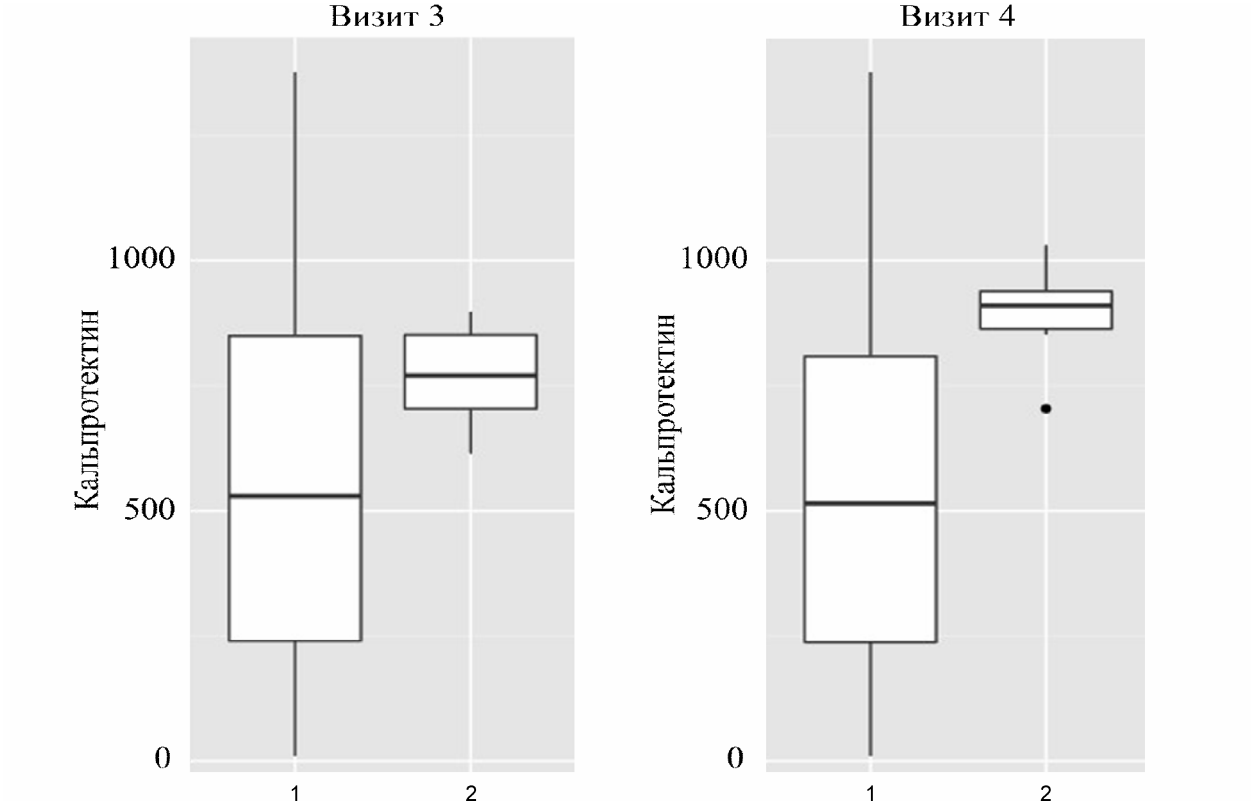


Рисунок 3.8. Более высокое содержание кальпротектина при 1-м визите и назначение анти-ФНО-α-препаратов при 3-м и 4-м визитах. 1 — анти-ФНО-α-препарат не назначали; 2 — анти-ФНО-α-препарат назначали.

В свою очередь, изначальное содержание ФК меньше 300 мкг/г ассоциировалось с отсутствием назначения больным какого-либо медикаментозного лечения по завершении исследования (p = 0,0011).

Таким образом, мы установили пороговые значения ряда лабораторных показателей в качестве факторов риска неблагоприятных клинических исходов в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективе.

3.5. Результаты серологического исследования

Определение антибактериальных антител методом ELISA до начала базисной терапии было проведено у 128 (61 %) больных. Антитела ASCA-IgG определяли у 114, ASCA-IgA — у 83, pANCA — у 85 больного. Частота выявления антител составляла от 6 до 33 %, и ассоциировалась с фенотипом БК (таблица 3.10).

Таблица 3.10.— Частота выявления антител ASCA и pANCA в исследуемых группах больных

Форма БК	Всего больных	ASCA-IgA		ASCA-IgG		pANCA	
		n	%	n	%	n	%
B1	126	16	31	21	29	4	7
B2	45	4	27	7	33	1	5
B3	13	0	0	2	33	0	0
B2B3	26	4	31	4	28	0	0

ASCA-IgA встречались в целом у 24 (29 %) больных. Интересно, что ASCA-IgA отсутствовали у больных с пенетрирующей формой (B3). Антитела ASCA-IgA достоверно чаще встречались у ранее куривших больных (p = 0,0047, ДИ = 1,97…23,59) и при локализации L2 (p = 0,0241,

ДИ = 1,28…9,37). Установлено, что ASCA-IgA ассоциировались с непереносимостью тиопуринов (p = 0,0366, ДИ = 1,22…110,0).

ASCA-IgG встречались в целом у 30 % больных. Обнаружение ASCA-IgG было связано с более молодым средним возрастом на момент установления диагноза (31,4 года и 38 лет соответственно) (p = 0,0290).

Анализ исходов показал, что по завершении исследования ASCA-IgG ассоциировались с отсутствием клинической ремиссии (p = 0,0006, ОШ = 0,16, ДИ 0,06…0,47), неэффективностью тиопуринов (p = 0,0036, ДИ = 1,95…146,86), клиническим ухудшением (p = 0,0239, ДИ = 1,23…6,94), прогрессированием заболевания по данным эндоскопии, в том числе с послеоперационным рецидивом (p = 0,0352, ДИ = 1,19…9,05). Кроме того, у больных с ASCA-IgG установлена достоверно более частая верификация осложненной формы БК по завершении исследования (p = 0,0445, ДИ = 1,10…5,94) (рисунок 3.9).

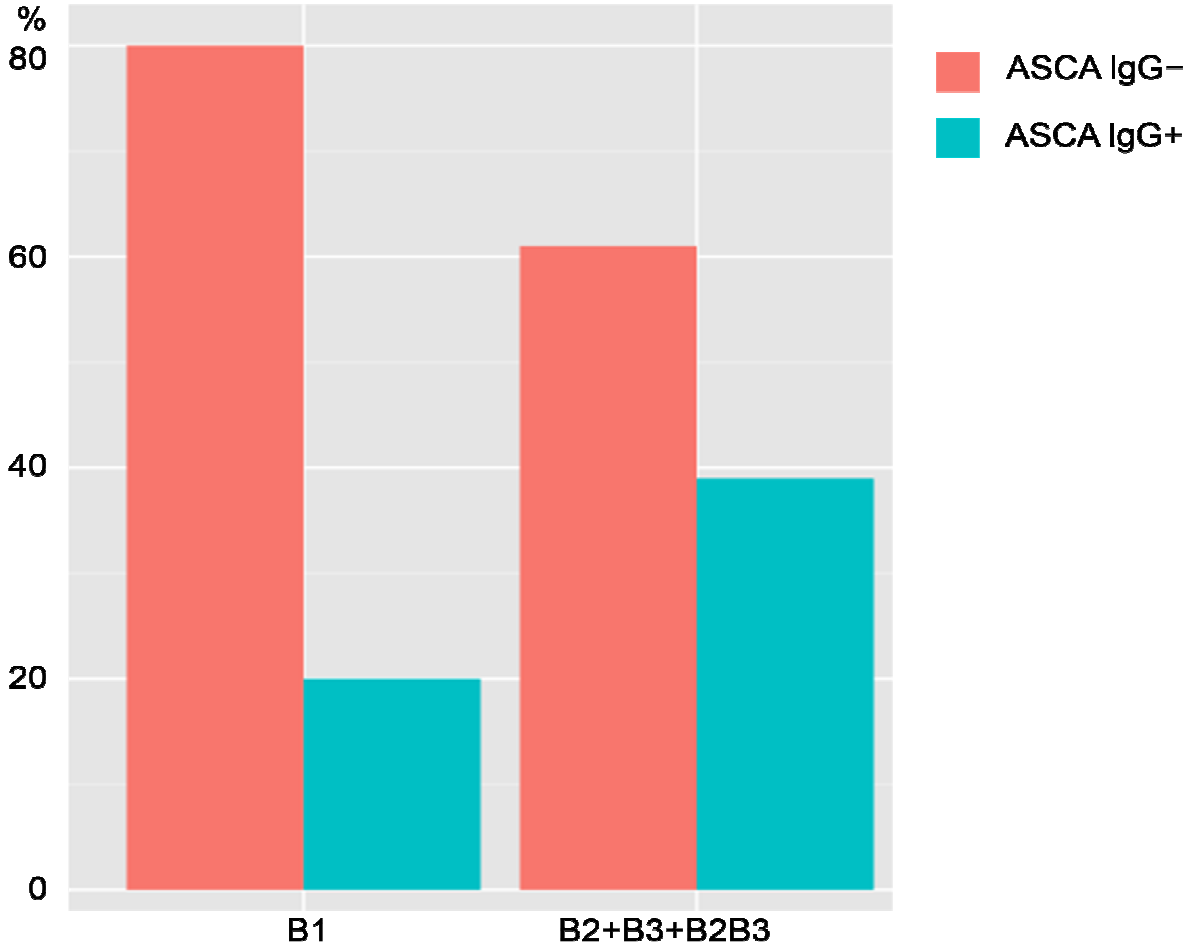


Рисунок 3.9. ASCA-IgG-позитивность и частота формирования осложненных форм БК при 4-м визите пациентов.

Выявлено наличие антител pANCA у 5 (6 %) больных. Анализ долгосрочных исходов показал зависимость pANCA-позитивности с ухудшением по данным эндоскопии по завершении периода наблюдения (p = 0,0075, ДИ = 2,12…100,91). Не обнаружено сочетания антител ASCA и pANCA ни у одного больного.

В свою очередь, комбинация антител ASCA-IgA и ASCA-IgG, которая встречалась у 12 (15 %) больных ассоциировалась с ухудшением по данным эндоскопии, в том числе послеоперационным рецидивом по завершении исследования (p = 0,0371, ДИ = 1,28…17,23).

Таким образом, мы выявили ассоциацию статуса ASCA-IgG-позитивности в качестве фактора риска формирования осложненных форм БК. В последующем эти данные использованы для выявления независимых предикторов течения заболевания.

3.6. Результаты генетического исследования

Изучение частоты встречаемости полиморфизмов генов NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu3020finsC), ФНО-α (-308G/A), ATG16L1 (841*A/G), JAK2 (1358*C/A) проводилось у 91 больного. Различия в частотах встречаемости полиморфизмов между группами исследования не выявлены. При оценке вклада отдельных генов и их сочетаний мы установили различия в исходах у больных с полиморфизмом изученных генов. Вариант Leu3020finsC был связан с потребностью в экстренной госпитализации (p = 0,0003), в хирургическом лечении (p = 0,0238) и назначении анти-ФНО-α-терапии (p = 0,0270, ДИ = 1,31…18,55) при 3-м визите, а также с прогрессированием БК по данным МРТ (p = 0,0005) и потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов (p = 0,0226, ДИ = 1,44…22,92) по завершении наблюдения (рисунок 3.10).

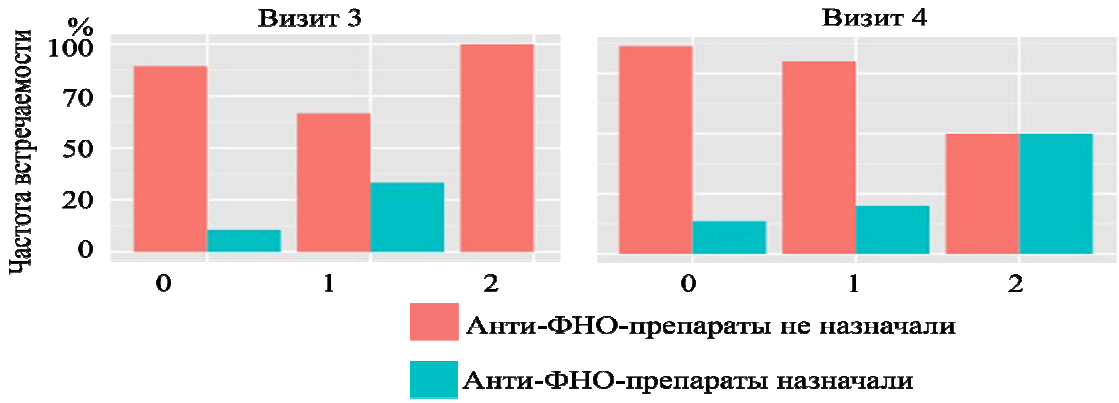


Рисунок 3.10. Полиморфизм Leu3020finsC и потребность в анти-ФНО-α-препаратах при 3-м и 4-м визитах. 0 — дикий тип гена Leu3020finsC; 1 — гетерозиготность; 2 — гомозиготность.

Мы не установили зависимости хирургического рецидива и полиморфизма NOD2/CARD15.

Полиморфизм гена ATG16L1 (841*A/G) в гетерозиготном состоянии был ассоциирован с прогрессированием БК (p = 0,002703, ДИ = 2,01…19,69), (рисунок 3.11).

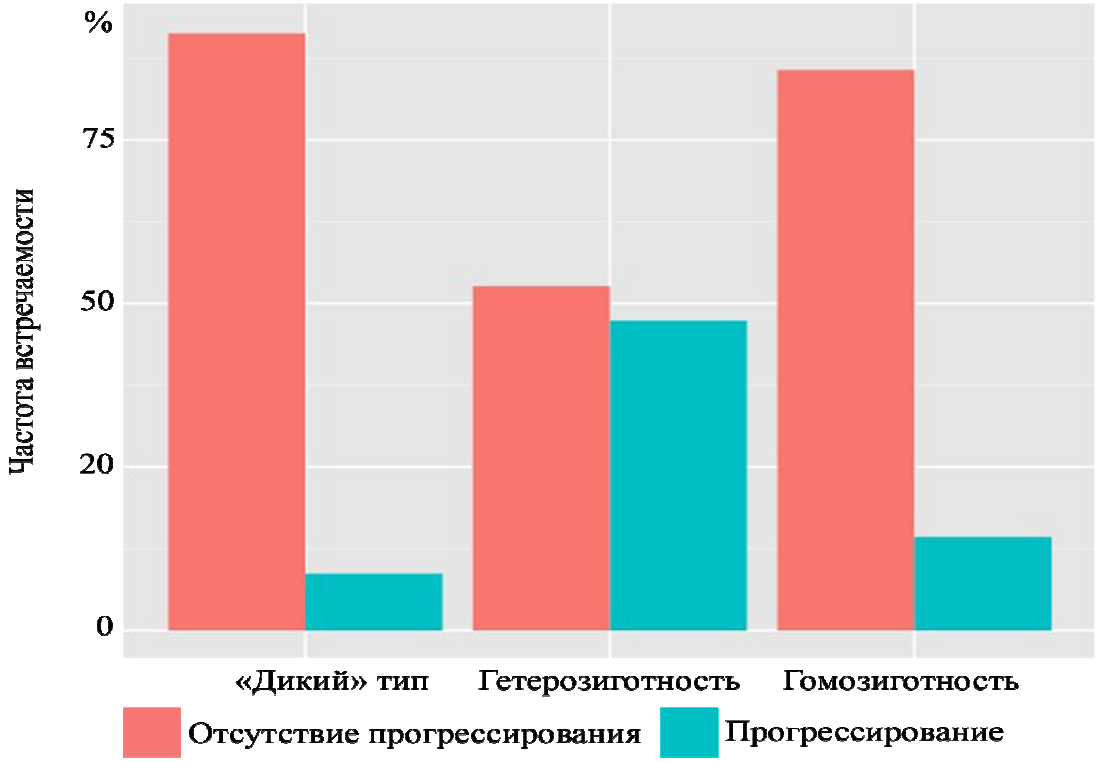


Рисунок 3.11. Частота перехода в осложненные формы БК по завершении 5-летнего наблюдения у больных с полиморфизмом генов ATG16L1.

В свою очередь, сочетание полиморфных аллелей генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1 (841*A/G) достоверно чаще встречалось у больных с потребностью в экстренной госпитализации при 3-м визите (p = 0,0437, ДИ = 1,24…17,96), а также с ухудшением по данным МРТ (p = 0,0006, ДИ = 2,49…29,11), с осложненной формой БК (p = 0,0046, ДИ = 1,83…40,35) и прогрессированием БК (p = 0,0341, ДИ = 1,26…12,77) при 4-м визите, (рисунок 3.12).

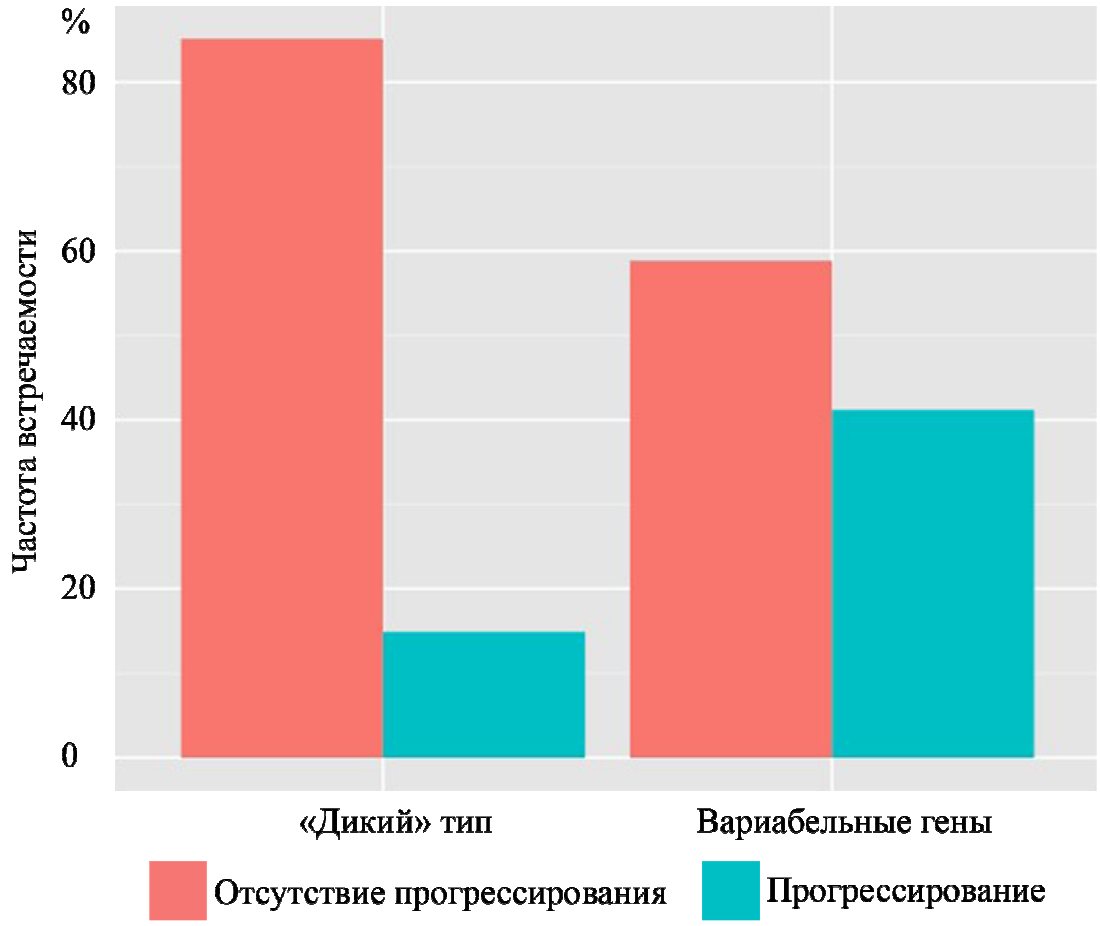


Рисунок 3.12. Частота прогрессирования БК у больных с полиморфизмом генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1 (841*A/G).

Установлена связь полиморфизма гена Gly908Arg с частотой афтозного стоматита (p = 0,014, ДИ = 2,011…336,106) и развитием перианальных поражений (p = 0,0377, ДИ = 1,25…23,71) в ходе последующего наблюдения.

У носителей варианта Arg702Trp в гомозиготном состоянии достоверно меньше был период задержки постановки диагноза (p = 0,0224), кроме того,

анализ исходов, с коррекцией по терапии иммуносупрессорами, продемонстрировал достоверно чаще наблюдаемую лейкопению в качестве побочного эффекта лечения тиопуринами (p = 0,0041, ДИ = 2,88…271,91). Анализ долгосрочных исходов показал ассоциацию варианта Arg702Trp с лабораторной ремиссией при 3-м визите (p = 0,0189, ДИ = 1,69…76,74), а также с эндоскопической ремиссией по завершении наблюдения (p = 0,0075, ДИ = 2,12…100,91).

В свою очередь, выявлена ассоциация сочетания полиморфных аллелей генов ATG16L1 (841*A/G) и NOD2/CARD15 (Arg702Trp) с лабораторной и клинической ремиссией в ходе наблюдения (p = 0,0048, ДИ = 2,19…243,94 и p = 0,0119, ДИ = 1,4…115,08 соответственно), а также чаще наблюдалась эндоскопическая и клиническая ремиссия по завершении исследования (p = 0,0015, ДИ = 2,75…319,18 и p = 0,0340, ДИ = 1,05…83,66 соответственно), что позволило рассматривать эффект аллеля Arg702Trp в гомозиготном состоянии как протективный относительно плохих исходов. Анализ исходов показал, что полиморфизм гена JAK2(1358*C/A) ассоциирован с отсутствием потребности в хирургическом лечении в ходе последующего наблюдения (p = 0,0050, ДИ = 0,03…0,57). Кроме того, с полиморфным вариантом гена JAK2(1358*C/A) связано отсутствие потребности в усилении терапии иммуносупрессорами (p = 0,0055, ДИ = 0,03…0,49) по завершении наблюдения. Результаты позволили рассматривать протективный эффект JAK2(1358*C/A) относительно неблагоприятных исходов заболевания. Сочетание полиморфных аллелей генов JAK2(1358*C/A) и NOD2/CARD15 (Arg702Trp) чаще встречалось при эндоскопической ремиссии по завершении наблюдения.

Мы не установили связь гена ФНО-α (-308G/A) с фенотипом БК, а также с клиническими исходами.

Таким образом, было выявлено, что полиморфизм Gly908Arg гена NOD2/CARD15 влияет на фенотипические особенности БК — афтозный стоматит и перианальные поражения. С плохими исходами и прогрессированием заболевания ассоциирован полиморфизм генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1(841*A/G). Защитный эффект в плане исходов БК

установлен для полиморфного варианта Arg702Trp, который усиливался сочетанием с защитным эффектом варианта гена JAK2.

В дальнейшем, данные о генетическом полиморфизме были использованы для выявления предикторов течения заболевания.

3.7. Результаты морфологических исследований

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника было выполнено у 118 больных при постановке диагноза. У 18 больных проводилось гистологическое исследование операционного материала.

Для морфологической оценки были выбраны следующие гистологические признаки: эозинофилия в инфильтрате, наличие гранулем, признаки фиброза. Проводился анализ возможной ассоциации этих признаков с определенной формой БК (таблица 3.11).

Таблица 3.11.— Частота встречаемости морфологических признаков в зависимости от формы БК

Морфологические признаки	Группы							
	B1		B2		B3		B2B3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гранулемы	23	28	1	5	1	3	2	22
Эозинофильная инфильтрация	26	34	6	35	3	75	0	0
Признаки фиброза	33	43	8	47	2	50	4	40

Мы не выявили различий встречаемости изучаемых признаков в зависимости от фенотипа БК. Вне зависимости от формы БК, при постановке диагноза встречаемость гранулем в биопсийном или операционном материале составила 27 (24 %), (рисунок 3.13).

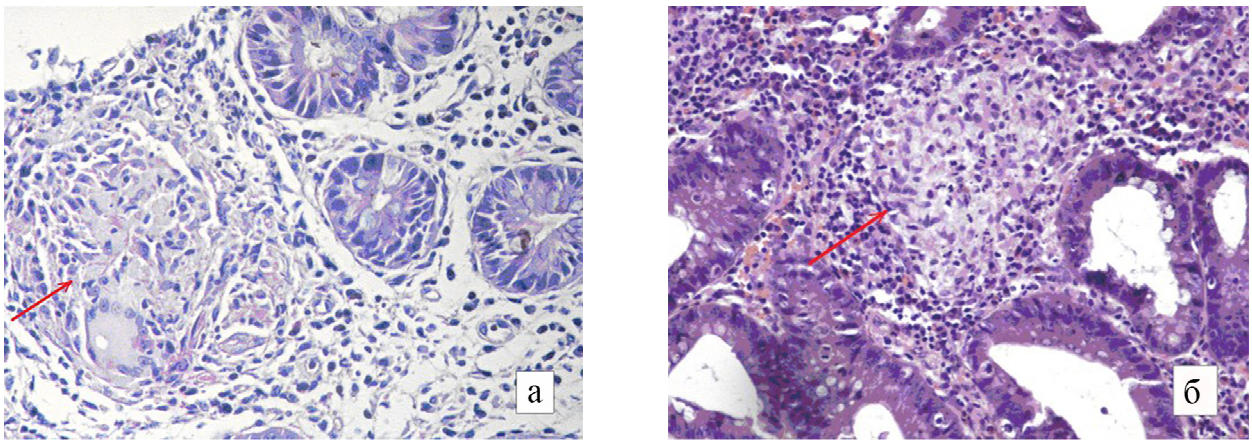


Рисунок 3.13. Эпителиоидно-клеточная гранулема. а — эпителиоидно-клеточная гранулема с гигантской клеткой типа Пирогова — Лангханса (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 200, эндоскопическая биопсия); б — эпителиоидно-клеточная гранулема (окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 400, эндоскопическая биопсия).

Частота встречаемости гранулем при установлении диагноза ассоциировалась с содержанием ФК (p = 0,0270). Анализ краткосрочных исходов показал, что обнаружение гранулем было связано с клиническим ухудшением при 2-м визите (p = 0,0380, ДИ = 1,15…6,78) (рисунок 3.14).

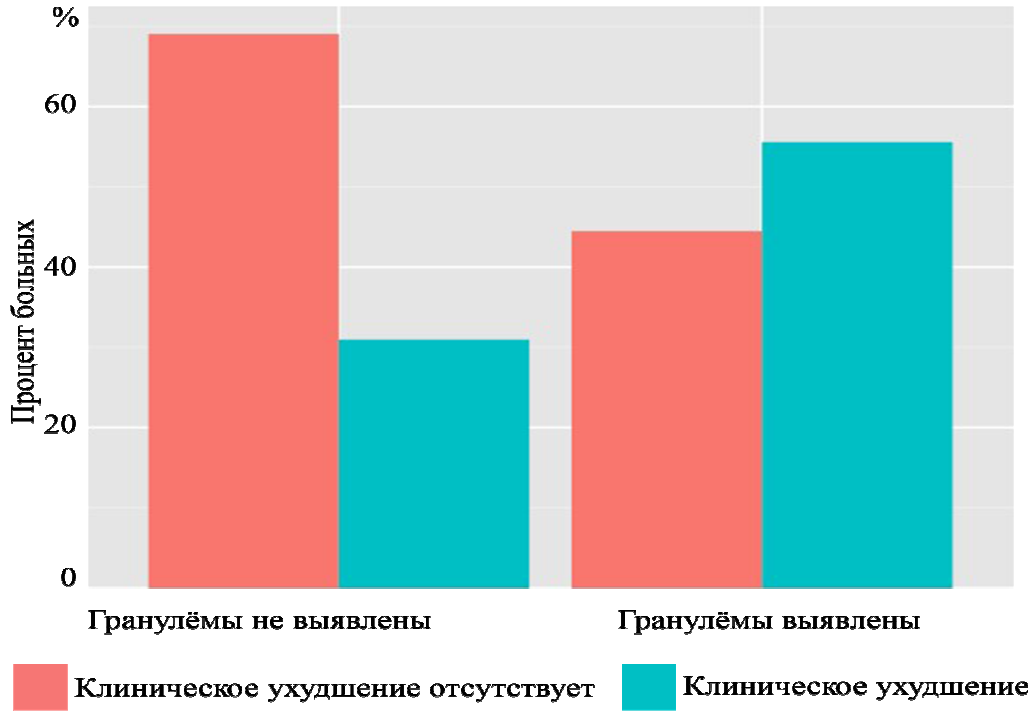


Рисунок 3.14. Обнаружение гранулем при установлении диагноза и частота клинического ухудшения при 2-м визите.

Эозинофильная инфильтрация при постановке диагноза обнаружена у 35 (33 %) больных, причем достоверно реже у пациентов с анемией (p = 0,0020). Кроме того, она ассоциировалась с нормальным содержанием палочкоядерных лейкоцитов (p = 0,0075), концентрацией СРП менее 15 мг/л (p = 0,0219) и более высоким содержанием альбумина (p = 0,0110). Установлено, что эозинофильная инфильтрация ассоциировалась с непереносимостью азатиоприна (p = 0,0174, ДИ = 1,28…101,60) при 2-м визите и отсутствием прогрессирования болезни по данным визуализации при 3-м визите (p = 0,0399, ДИ = 0,09…0,87), а также отсутствием перианальных поражений, верифицированных при 4-м визите (p = 0,0254, ДИ = 0,10…0,80). Кроме того, у больных с эозинофилией достоверно реже возникала потребность в хирургическом лечении за весь период наблюдения (p = 0,0227, ДИ = 0,06…0,77).

Признаки фиброза в биоптатах установлены у 47 (44 %) больных, что сочеталось с отсутствием лейкоцитоза в периферической крови при постановке диагноза (p = 0,0418). Оценка исходов показала, что изначально имевшиеся признаки фиброза ассоциировались с достоверно реже устанавливаемой клинической ремиссией при 2-м визите (p = 0,0072, ДИ = 0,08…0,64) и достоверно чаще — с клиническим ухудшением (p = 0,0105, ДИ = 1,38…7,20), а также с отсутствием эндоскопической ремиссии по завершении исследования (p = 0,0350, ДИ = 0,04…0,84).

В дальнейшем морфологические признаки использовались для выявления предикторов течения заболевания.

3.8. Результаты эндоскопических исследований

3.8.1. Анализ эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Всем больным проводилось ВЭГДС. Изменения выявлены у 108 (51 %) больных. Мы не установили зависимости частоты встречаемости изменений

при ВЭГДС от формы болезни (p > 0,05). Однако чаще они наблюдались при локализации L4, чем без вовлечения в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ (у 13 из 31 и 10 из 169 больных соответственно, p = 0,0001, ДИ = 4,69…31,78) (таблица 3.12).

Таблица 3.12.— Локализация БК и частота встречаемости изменений при ВЭГДС

Признак	Локализация БК							
	L1 n=63		L2 n=58		L3 n=66		L4 n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Без изменений	25	40	30	52	39	59	11	35
Эрозивно-язвенное поражение пищевода	1	2	0	0	2	3	1	3
Эрозивно-язвенное или рубцовое поражение желудка	4	6	2	3	1	1	7*	22
Эрозивно-язвенное или рубцовое поражение луковицы двенадцатиперстной кишки	6	9	3	5	3	5	4	13
Эрозивно-язвенное или рубцовое поражение залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки	0	0	1	2	0	0	2	6

*Достоверные различия (p < 0,05) с L1, L2, L3.

Установлена зависимость эндоскопических изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке с локализацией БК L4 (p < 0,0001, ОШ = 8,0, ДИ = 3,0…21,6). Установлено, что в целом изменения, выявляемые при ВЭГДС, связаны с частотой встречаемости периферической артропатии (p = 0,0308, ДИ = 1,19…7,16), а также афтозного стоматита (p = 0,0143, ДИ = 1,41…10,59). Анализ долгосрочных исходов продемонстрировал связь изменений, выявляемых при ВЭГДС при установлении диагноза, с потребностью в усилении терапии по завершении исследования (p = 0,009,

ДИ = 1,58…13,79), тогда как отсутствие каких-либо изменений, которое наблюдалось у 49 % больных, ассоциировалось с благоприятными долгосрочными исходами — клинической ремиссией (p = 0,0422, ДИ = 1,06…3,29), менее частым клиническим ухудшением и (или) повышением лабораторных признаков активности заболевания (p = 0,0040, ДИ = 0,21…0,73 и p = 0,0394, ДИ = 0,27…0,93 соответственно), более редким ухудшением по данным МРТ, в том числе послеоперационным рецидивом (p = 0,0053, ДИ = 0,11…0,67), а также меньшей потребностью в усилении терапии и хирургическом лечении (p = 0,0194, ДИ = 0,10…0,78 и p = 0,0014, ДИ = 0,09…0,56 соответственно).

3.8.2. Анализ эндоскопического исследования толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки

Видеоилеоколоноскопия (ВИКС) с количественной балльной оценкой индекса SES-CD произведена у 173 (83 %) больных при установлении диагноза. В ходе динамического наблюдения осуществлялась эндоскопическая оценка ответа на терапию, ремиссии и прогрессирования БК при всех последующих визитах больных — при 2-м визите (50 больных, или 24%), при 3-м визите (75 больных, или 33 %) и при 4-м визите (77 больных, или 36 %). Полученные данные в дальнейшем были использованы для определения роли ВИКС в диагностике формы БК, оценки отдельных эндоскопических признаков в качестве предикторов течения заболевания и определения эндоскопической ремиссии. В ходе статистического анализа учитывалось влияние лечения системными и топическими стероидами, различными формами месалазина, иммуносупрессорами, анти-ФНО-α-препаратами.

Частота встречаемости отдельных эндоскопических признаков в зависимости от формы БК представлена в таблице 3.13.

Таблица 3.13.— Частота встречаемости эндоскопических признаков в зависимости от формы БК

Эндоскопические признаки	Группы									
	B1 n=126		B2 n=45		B3 n=13		B2B3 n=26		Перианальные поражения n=50	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Афтозные язвы	60	51	6*	17	3	50	1*	7	17	36
Поверхностные язвы	44	35	10	22	1	8	1*	4	19	38
Глубокие язвы	25	20	4	9	0	0	3	11	13	26
Стриктура, непроходимая для эндоскопа	0	0	13*	29	0	0	8*	31	9*	18
Стриктура или сужение просвета с изъязвлением	2	2	4	9	0	0	0	0	3	6
«Булыжная мостовая»	14	11	11	24	1	8	3	11	9	18
Псевдополипы	15	12	8	18	1	8	1	4	10	20
Рубцовые изменения или мелкие эрозии	14	11	5	11	1	8	3	11	10	20
Сужение просвета кишки	12	9	9	20	1	8	3	11	6	12
Свищи (любые)	4	3	1	2	0	0	4**	15	5	10

*Достоверные различия ($p < 0,05$) с B1, B3.

**Достоверные различия ($p < 0,05$) с B1, B2, B3.

Афтозные язвы наблюдались у 33 % больных, чаще при форме B1 ($p = 0,0001$, ДИ = 0,10…0,46) и достоверно реже при формах B2 и B2B3 ($p = 0,0135$, ОШ = 0,37, ДИ = 0,17...0,78 и $p = 0,0150$, ОШ = 0,25, ДИ = 0,09…0,73), (рисунок 3.15).

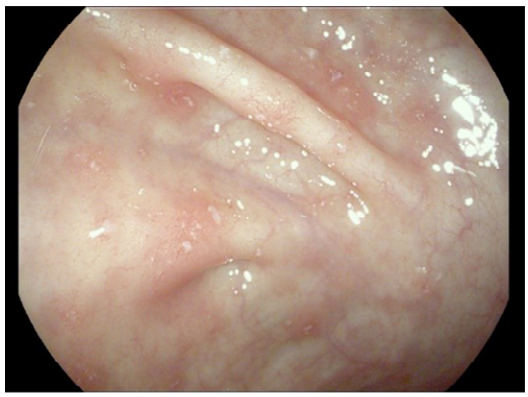


Рисунок 3.15. Афтозные язвы вытянутой формы с венчиком гиперемии на фоне неизмененной слизистой оболочки ободочной кишки. Больной 26 лет, болезнь Крона, илеоколит (L3), воспалительная форма (B1).

Достоверно реже афтозные поражения встречались у больных со стриктурами (p = 0,0001, ДИ = 0,05…0,33) и кишечной непроходимостью (p = 0,0126, ДИ = 0,01…0,87). Анализ исходов показал, что наличие атфозных язв при постановке диагноза, с учетом влияния терапии, ассоциировалось с неблагоприятными клиническими исходами по завершении наблюдения — более редкой клинической ремиссией (p = 0,0034, ДИ = 0,19…0,70), отсутствием ответа на терапию (p = 0,0023, ДИ = 1,60…7,71), отсутствием эндоскопической ремиссии (p = 0,0289, ДИ = 1,22…7,94). Однако афтозные язвы были связаны с неосложненной формой заболевания по завершении периода наблюдения (p = 0,0021, ДИ = 0,19…0,67), следовательно, не являлись фактором риска прогрессирования БК. Поверхностные язвы («штампованные», полигональные) обнаружены у 27 % больных, достоверно реже при форме B2B3 (p = 0,0027, ОШ = 13,4, ДИ = 1,8….102,3) и при осложненных формах в целом (p = 0,0016, ДИ = 1,58…6,56) (рисунок 3.16).

Данный тип изъязвлений был связан с илеоколитом L3 (p = 0,0009, ДИ = 1,17…0,62), перианальными поражениями (p = 0,0425, ОШ = 2,8, ДИ = 1,1…7,1) и достоверно реже с локализацией L1 (p = 0,0047, ДИ = 1,47…7,55), а также осложнением в виде пальпируемого инфильтрата в брюшной полости (p = 0,0048, ОШ = 0,08, ДИ = 0,01…0,62).

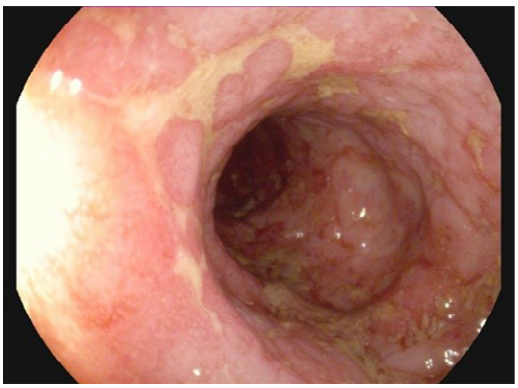


Рисунок 3.16. Поверхностные полигональные язвы на слизистой оболочке ободочной кишки. Больной 38 лет, болезнь Крона, илеоколит (L3), воспалительная форма (B1).

Анализ исходов показал связь поверхностных язв с более частой лабораторной и эндоскопической ремиссией при 2-м визите (p = 0,0232, ОШ = 3,5, ДИ = 1,3…9,6 и p = 0,0266, ОШ = 11,8, ДИ = 1,3…107,7 соответственно), что обусловлено более частым назначением системных стероидов (p = 0,0002, ОШ = 4,0, ДИ = 2,1…7,7) и иммуносупрессоров (p = 0,0004, ОШ = 4,0, ДИ = 2,1…7,8). Наличие поверхностных язв ассоциировалось со стероидозависимостью при 2-м визите (p = 0,0015, ОШ = 3,7, ДИ = 1,7…8,1). Мы установили, что поверхностные язвы при постановке диагноза чаще ассоциировались с неосложненной формой БК по завершении наблюдения (p = 0,0038, ДИ = 1,40…4,98), не являясь фактором риска прогрессирования заболевания.

Глубокие язвы, обнаруженные у 15 % больных, ассоциировались с воспалительной формой B1 (p = 0,0378, ДИ = 0,15…0,89), локализацией L3 при установлении диагноза и по завершении исследования (p = 0,0021, ДИ = 1,61…7,54 и p = 0,0048, ДИ = 1,47…7,14 соответственно), а также с перианальными поражениями (p = 0,0278, ДИ = 1,18…5,76). Достоверно реже глубокие язвы встречались при локализации L1 (p = 0,0106, ДИ = 0,06…0,70). Установлена связь глубоких язв и концентрацией СРП больше 22 мг/л (p = 0,0028, ОШ = 10,4, ДИ = 2,1…51,8) (рисунок 3.17).

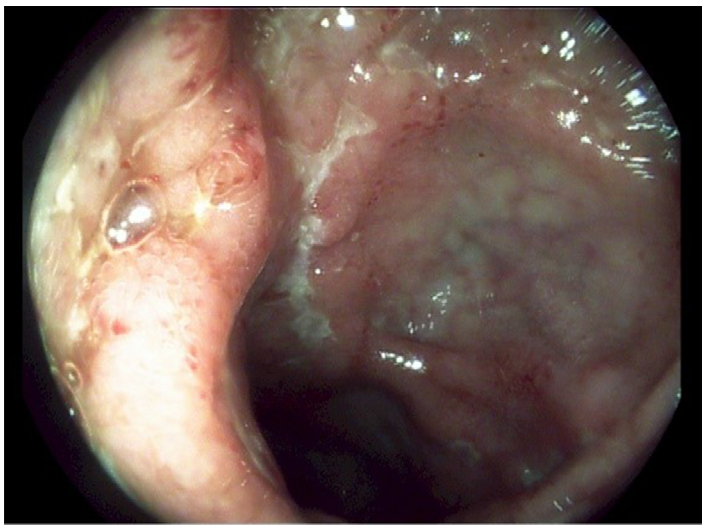


Рисунок 3.17. Глубокие щелевидные язвы на слизистой оболочке ободочной кишки. Больная 24 лет, болезнь Крона, колит (L2), воспалительная форма (B1).

Анализ исходов при 2-м визите показал ассоциацию глубоких язв с формированием стероидозависимости (p = 0,0097, ДИ = 1,42…8,15) и потребностью в препаратах анти-ФНО-α (p = 0,0059, ДИ = 1,64…13,49) (риунок 3.18).

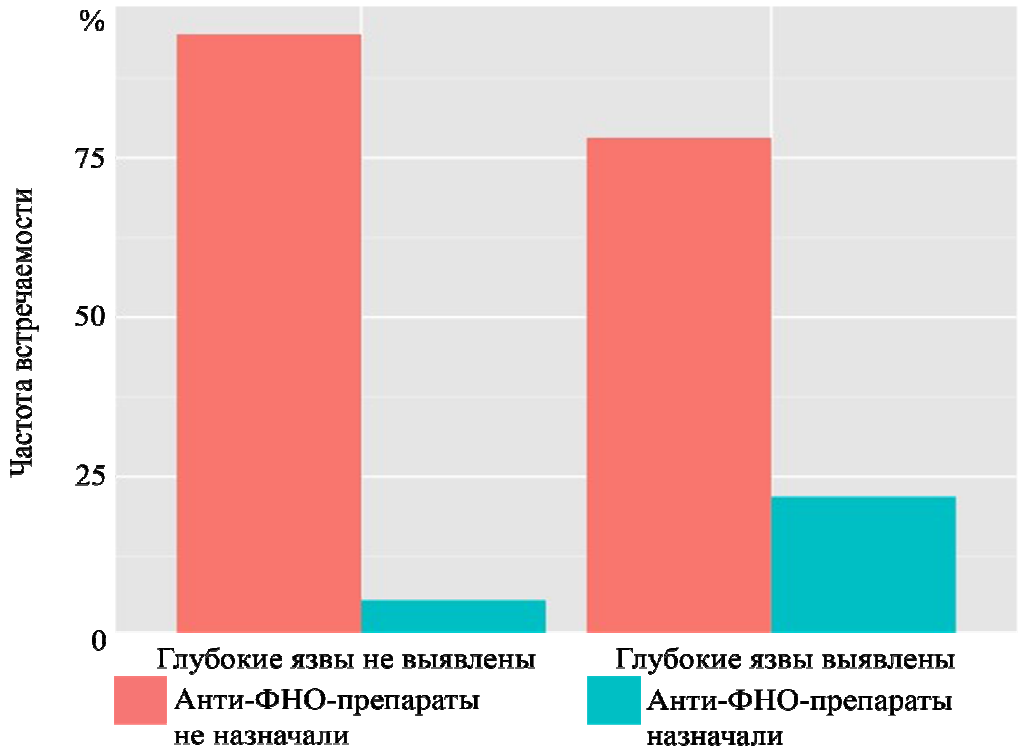


Рисунок 3.18. Верификация глубоких язв при установлении диагноза и потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов при 2-м визите.

Мы не установили зависимости между потребностью в хирургическом лечении за весь период наблюдения и глубокими изъязвлениями слизистой оболочки кишки при установлении диагноза.

Таким образом, все типы изъязвлений являлись характерными для воспалительной формы (B1) и илеоколита Крона (L3) с перианальными поражениями ($p < 0,0001$, ОШ = 5,2, ДИ = 2,6…10,5). В свою очередь, для пенетрирующей со стриктурами формы заболевания (B2B3) были не характерны афтозные и поверхностные язвы ($p = 0,0002$, ОШ = 0,07, ДИ = 0,01…0,34).

Стриктуры при ВИКС были выявлены у 10 % больных — у 13 из 45 больных (29 %) с формой B2 и у 8 из 26 больных с формой B2B3 (31 %) (рисунок 3.19).

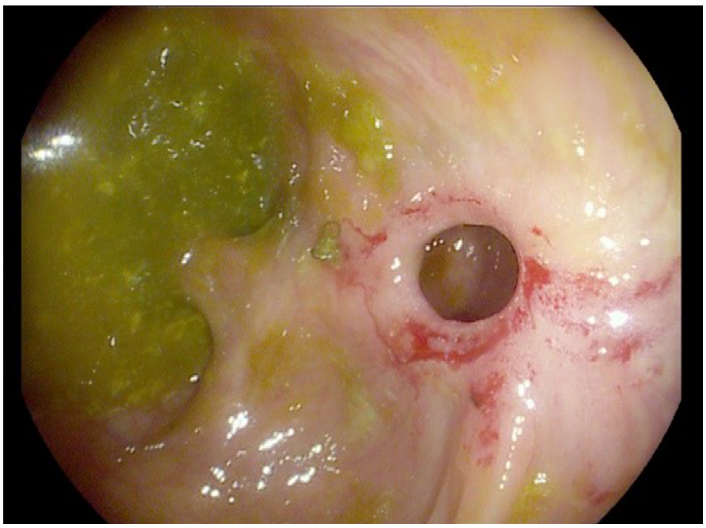


Рисунок 3.19. Стриктура ободочной кишки, непроходимая для колоноскопа. Больной 28 лет, болезнь Крона, колит (L2), стриктурирующая форма (B2).

Таким образом, ВИКС позволила обнаружить стриктуры у 21 из 71 больных (29 %), у которых имелось стриктурирующее осложнение при установлении диагноза. Обнаружение стриктуры при ВИКС было связано с потребностью в различных методах визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) в разных плоскостях ($p = 0,0347$, ОШ = 3,3, ДИ = 1,2…8,9), а также хирургическим вмешательством ($p = 0,0226$, ОШ = 5,3, ДИ = 1,4…19,5). При этом типичной операцией, как правило, являлась резекция купола слепой кишки и терминального отдела подвздошной кишки. Несмотря на отсутствие симптомов обструкции стриктура, верифицированная при установлении диагноза, с учетом влияния лечения, была связана с

большей частотой оперативных вмешательств по завершении наблюдения, являясь независимым предиктором потребности в хирургическом лечении в долгосрочной перспективе (p = 0,0126, ОШ = 4,5, ДИ = 1,5…13,6).

Стриктура с изъязвлением наблюдалась у 5 из 6 больных со стенозирующим осложнением, выявленном с помощью ВИКС при постановке диагноза (рисунок 3.20).

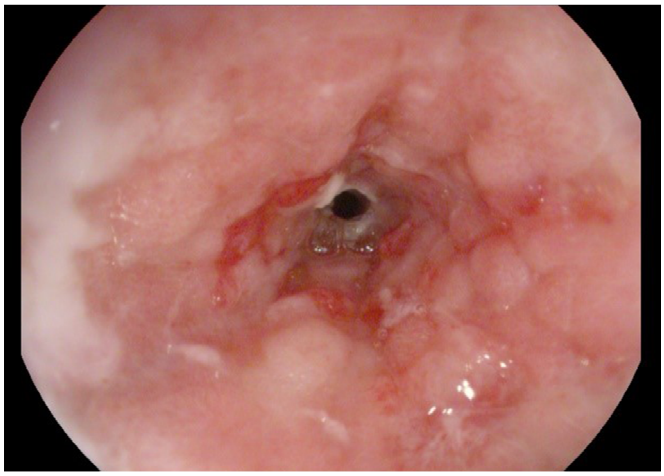


Рисунок 3.20. Стриктура ободочной кишки, непроходимая для колоноскопа. В области стриктуры — изъязвления под пленкой фибрина. Больной 32 лет, болезнь Крона, илеоколит (L3), стриктурирующая форма (B2).

Встречаемость патогномоничного эндоскопического признака «булыжная мостовая» составила 14 %, также независимо от формы заболевания (рисунок 3.21).

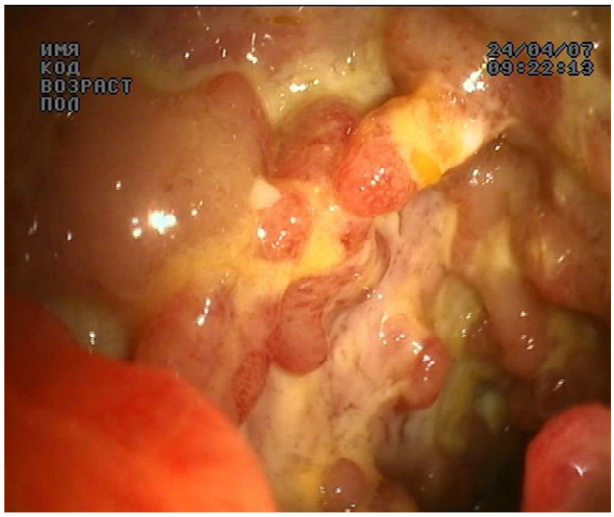


Рисунок 3.21. Изъязвления слизистой оболочки ободочной кишки по типу «булыжной мостовой». Больной 46 лет, болезнь Крона, колит (L2), воспалительная форма (B1).

Обнаруживаемый признак достоверно чаще ассоциировался с локализацией L3 при установлении диагноза и в конце наблюдения (p = 0,0015, ДИ = 1,7…8,57 и p = 0,0259, ДИ = 1,18…5,96 соответственно), тогда как достоверно реже был связан с локализацией L1 в начале и по завершении наблюдения (p = 0,01068, ДИ = 0,06…0,70 и p = 0,0137, ДИ = 0,04…0,72 соответственно).

Анализ краткосрочных исходов продемонстрировал ассоциацию признака «булыжная мостовая» со стероидозависимостью и неэффективностью тиопуринов при 2-м визите (p < 0,001, ДИ = 2,50…14,49 и p = 0,0448, ДИ = 1,31…35,73 соответственно). В ходе дальнейшего наблюдения данный признак был связан с менее частым прогрессированием по данным визуализации (p = 0,0468, ДИ = 0,10…0,92), что связано с индукционной терапией системными стероидами (p = 0,0024, ОШ = 3,8, ДИ = 1,6…8,8) и иммуносупрессорами (p < 0,0001, ОШ = 6,1, ДИ = 2,7…14,1), а также назначением при 2-м визите системных стероидов (p = 0,0289, ОШ = 2,6, ДИ = 1,2…5,7) и поддерживающей терапии иммуносупрессорами (p = 0,0051, ОШ = 3,4, ДИ = 1,5…8,0). Назначение более мощной индукционной и поддерживающей терапии больным с изначально выявленным эндоскопическим признаком «булыжная мостовая» было связано с меньшей потребностью в хирургическом лечении за весь период наблюдения (p = 0,0255, ДИ = 0,11…0,83).

Частота встречаемости псевдополипов составляла 12 %, вне зависимости от формы БК (p > 0,05) (рисунок 3.22).

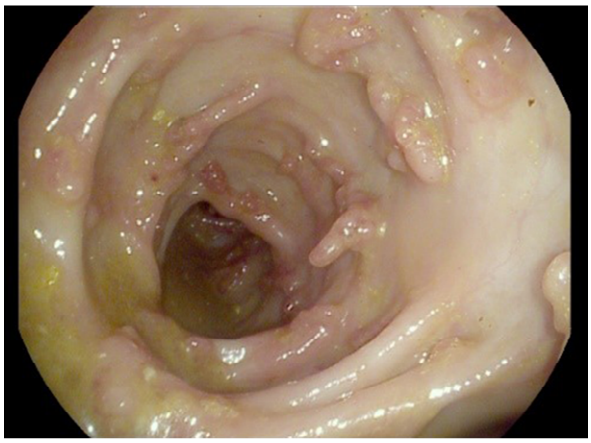


Рисунок 3.22. Псевдополипы в толстой кишке. Больной 24 года, болезнь Крона, колит (L2), воспалительная форма (B1).

Обнаружение псевдополипов было связано с локализацией L2 (p = 0,0285, ДИ = 1,19…6,54). Достоверно чаще они сочетались с признаком «булыжная мостовая» (p = 0,0124, ОШ = 3,7, ДИ = 1,4…9,5) и сужением просвета кишки (p = 0,0204, ОШ = 3,6, ДИ = 1,3…9,8) (рисунок 3.23).

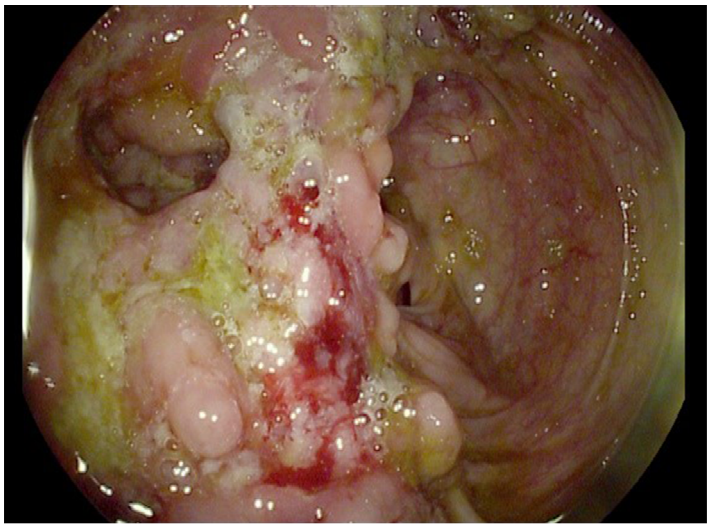


Рисунок 3.23. Псевдополипы на фоне изъязвлений слизистой оболочки ободочной кишки по типу «булыжной мостовой», стриктура ободочной кишки, проходимая для колоноскопа. Больной 40 лет, болезнь Крона, илеоколит (L3), стриктурирующая форма (B2).

Псевдополипы ассоциировались со стероидозависимостью (p = 0,0039, ДИ = 1,4…10,56) и потребностью в усилении терапии иммуносупрессорами (p = 0,0425, ДИ = 1,13…6,90) при 2-м визите.

Частота встречаемости рубцовых изменений составила 11 % и ассоциировалась с перианальной локализацией БК (p = 0,0368, ДИ = 1,15…6,92), осложнениями в виде параректальных свищей или парапроктита (p = 0,0184, ДИ = 1,39…11,80). Рубцовые изменения ассоциировались с локализацией L3 (p = 0,0420, ДИ = 1,12…6,46) (рисунок 3.24). Анализ краткосрочных исходов, в зависимости от проводимого лечения, выявил связь рубцовых изменений с ухудшением в виде повышения лабораторных показателей активности заболевания и потребности в назначении анти-ФНО-α-препаратов при 2-м визите (p = 0,0069, ДИ = 1,47…8,64 и p = 0,0002, ДИ = 2,60…23,10 соответственно).

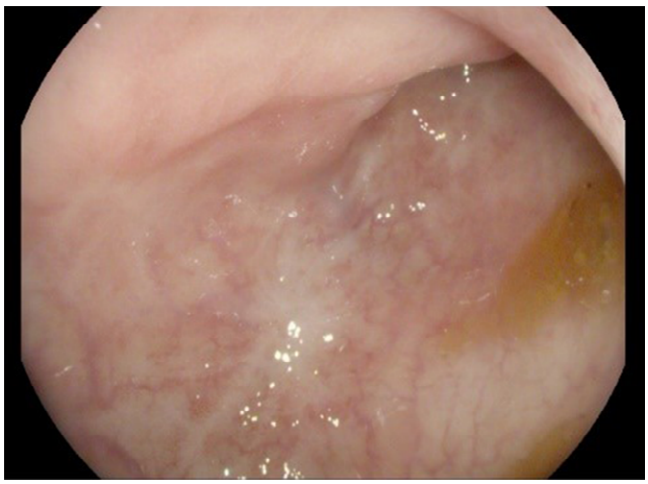


Рисунок 3.24. Звездчатый рубец на месте предшествовавшей глубокой язвы. Больной 27 лет, болезнь Крона, колит (L2), воспалительная форма (B1).

Легко проходимое для колоноскопа нестойкое сужение просвета сегмента кишки при установлении диагноза наблюдалось у 12 % больных, тогда как только у 14 (7 %) больных была обнаружена фиброзная стриктура как осложнение заболевания (p = 0,0053, ДИ = 1,50…8,30). Интересно, что только 2 случая из 25 нестойких сужений просвета были связаны с локализацией L1 при постановке диагноза (p = 0,0201, ДИ = 0,04…0,77). Кроме того, ассоциация с локализацией L2 наблюдалась также по завершении наблюдения (p = 0,0053, ДИ = 1,50…8,30). Анализ исходов показал, что нестойкое сужение просвета, обнаруженное с помощью ВИКС при 1-м визите, ассоциировалось с потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов при 2-м визите (p = 0,0368, ДИ = 1,15…6,92). При этом достоверно чаще отсутствовали клиническое ухудшение (p = 0,0211, ДИ = 0,12…0,80) и потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов по завершении исследования (p = 0,0497, ДИ = 0,02…1,37). Изначальное нестойкое сужение просвета кишки с учетом влияния лечения системными стероидами (p = 0,0004, ОШ = 5,4, ДИ = 2,1…14,3), иммуносупрессорами (p = 0,0002, ОШ = 5,3, ДИ = 2,2…12,6), при хороших клинических исходах при 2-м и 3-м визитах, тем не менее, по завершении исследования ассоциировалось с осложненными формами БК (p = 0,0257, ДИ = 1,21…8,29).

При ВИКС свищи обнаружены у 4 % больных. Только у 3 из 9 пациентов были выявлены внутренние отверстия абдоминальных свищей, в остальных случаях установлены параректальные свищи, которые, в свою очередь, достоверно чаще встречались у больных с межкишечными абдоминальными свищами (p = 0,0009, ДИ = 2,86…67,12). Анализ долгосрочных исходов показал ассоциацию обнаруженных при 1-м визите с помощью ВИКС свищей с неэффективностью тиопуринов при 4-м визите (p = 0,0009, ДИ = 2,86…67,12).

При ВИКС у 7 % больных изначально выявлено отсутствие изменений слизистой оболочки кишки, причем достоверно реже при локализации L3, чем L1 и L2 по завершении исследования (p = 0,0166, ДИ = 0,08…0,75).

Следует отметить, что изолированная локализация L4 встречалась у 71 % больных из общего числа больных с поражением L4. При этом отсутствовали какие-либо изменения при ВИКС. Достоверно чаще отсутствие изменений было связано с локализацией L1 и вовлечением в патологический процесс L4 (p = 0,0181, ДИ = 1,28…7,24 и p = 0,0024, ДИ = 1,75…11,43 соответственно).

Оценка абсолютного значения индекса SES-CD при постановке диагноза проводилась у 173 (83 %) больных. Среднее значение SES-CD, в зависимости от локализации представлено в таблице 3.14.

Таблица 3.14.— Упрощенная балльная оценка эндоскопической активности (SES-CD) в зависимости от локализации БК

Абсолютное значение SES-SD	Группы		
	L1 n=46 (73%)	L2 n=53 (91%)	L3 n=59 (89%)
При включении в исследование	4,0±0,4	12,3±1,0*	13,9±0,9*
В конце наблюдения	4,3±0,9	7,5±1,4	9,5±1,4**

*Достоверные различия (p < 0,05) с L1

**Достоверные различия (p < 0,05) с L1, L2

Минимальное значение SES-CD наблюдалось при локализации L1, тогда как максимальное — при L3. Значение SES-CD не зависело от формы БК, но его значение было меньше у больных с пальпируемым инфильтратом в брюшной полости (p = 0,0036). Коэффициент корреляции между значением SES-CD и индексом Харви — Брэдшоу составил 0,33 (p < 0,0001). Установлена корреляция между значением SES-CD и содержанием СРП в начале исследования (R = 0,24, p = 0,044) и по его завершении (R = 0,40, p = 0,034). Коэффициенты корреляции индекса SES-CD и значений других лабораторных маркеров при установлении диагноза представлены на рисунке 3.25.

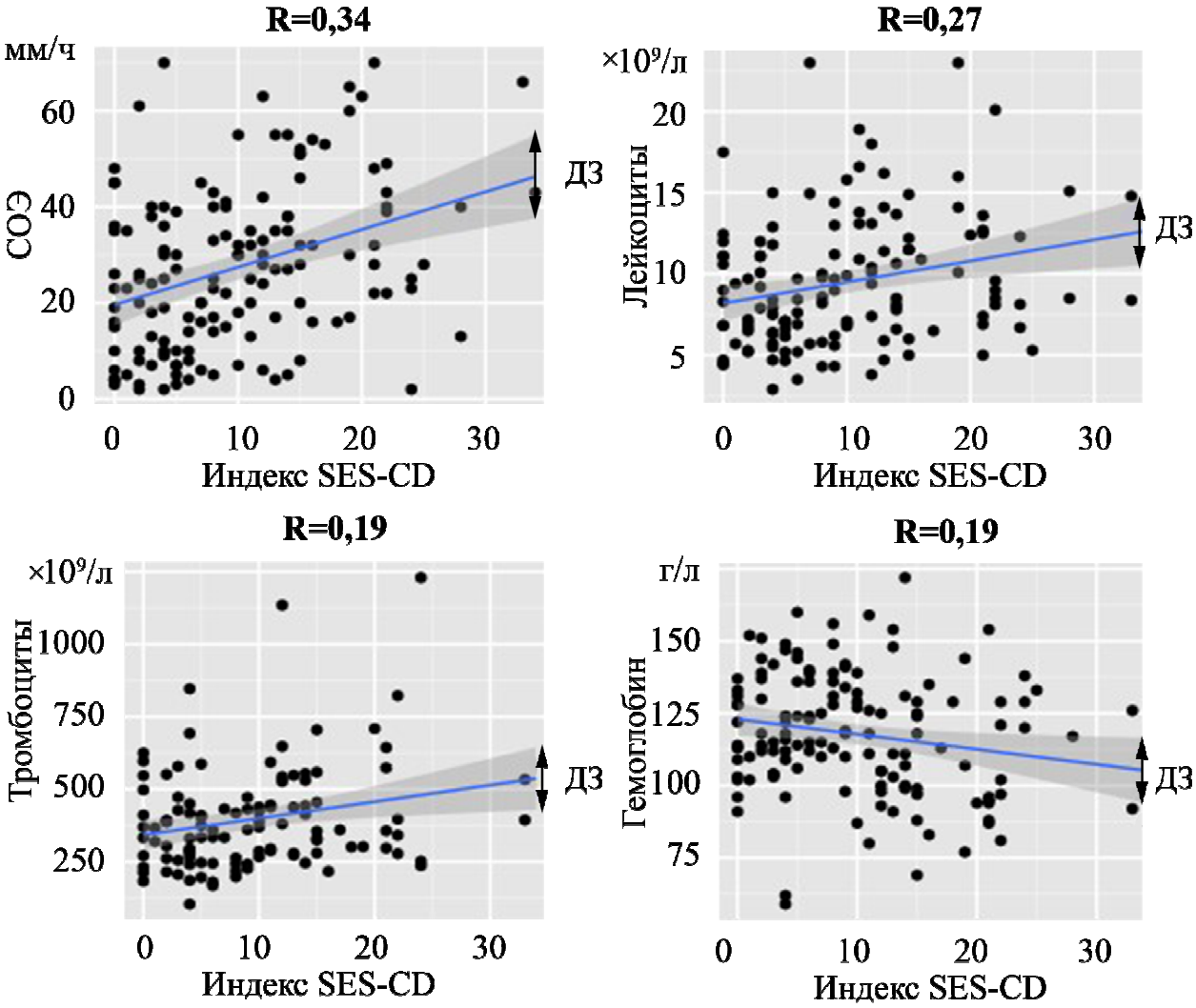


Рисунок 3.25. Связь абсолютного значения SES-CD и значений лабораторных маркеров. ДЗ — доверительная зона.

Более высокое значение SES-CD при постановке диагноза наблюдалось достоверно чаще у пациентов с потребностью в назначении системных стероидов и тиопуринов при 2-м визите и в ходе всего исследования. При этом значение SES-CD 12 баллов и больше являлось фактором риска стероидозависимости (p < 0001) (рисунок 3.26).

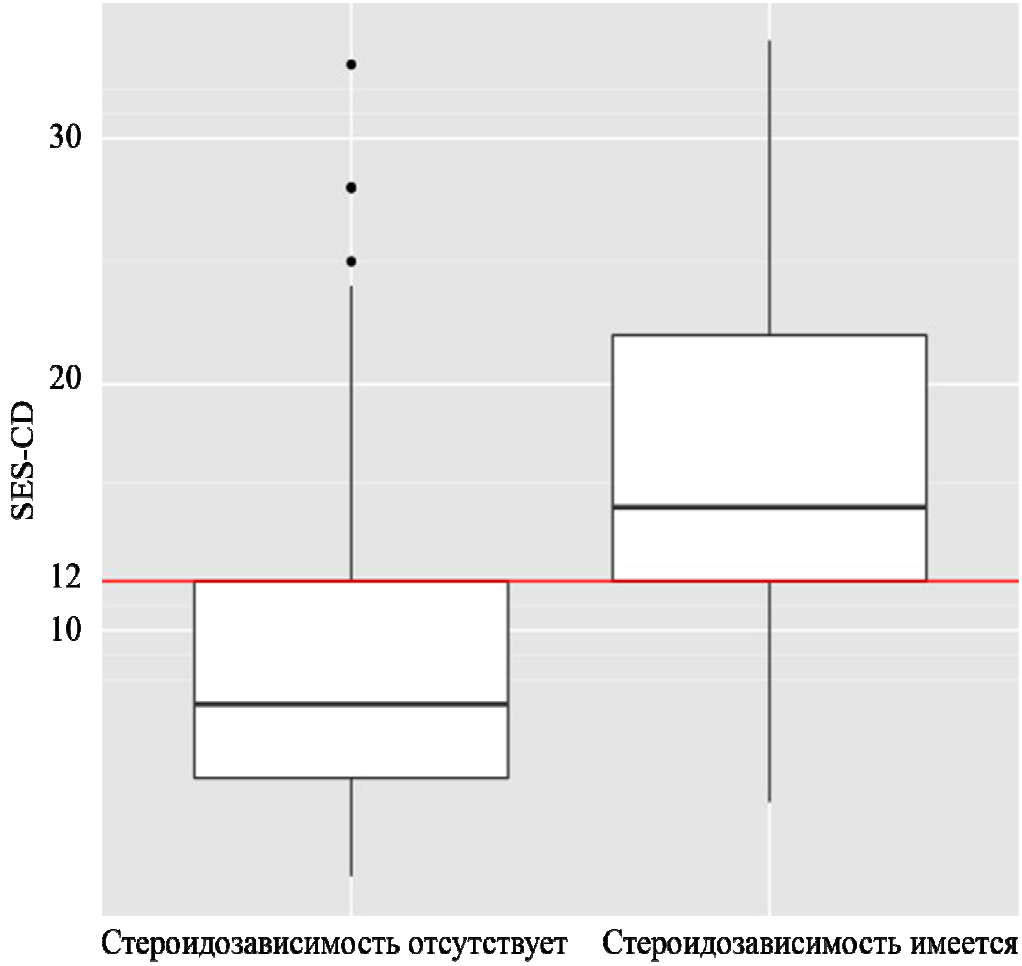


Рисунок 3.26. Значение SES-CD при постановке диагноза и стероидозависимость в ходе 5-летнего наблюдения.

У пациентов с исходным низким средним значением индекса SES-CD (7,91) и реже получавших системные стероиды и иммуносупрессоры в качестве индукционной и поддерживающей терапии в дальнейшем наблюдалось прогрессирование БК по данным визуализации (p = 0,0332). Таким образом, низкое значение SES-CD при установлении диагноза не является независимым предиктором благоприятного исхода.

При всех визитах мы проводили определение эндоскопической ремиссии в качестве ответа на лечение, определяемое абсолютным значением SES-CD 6 баллов и меньше, что соответствовало отсутствию и легкой степени эндоскопической активности БК. Данное значение SES-CD соответствовало также эндоскопическому заживлению язв, определяемому как отсутствие язв в сегменте, в котором имелись язвы в начале исследования. Таким образом, в целом каждое заключение по эндоскопической ремиссии включало балльную оценку абсолютного значения SES-CD, а также наличие язв и протяженности изъязвлений (таблица 3.15).

Таблица 3.15.— Отношение шансов эндоскопической ремиссии при визите у больных с высоким и низким значением SES-CD.

Значение SES-CD	Визит 2	Визит 3	Визит 4
SES-CD ≤ 6 баллов			
p	0,0289	0,0277	< 0,0001
ОШ	9,7	8,2	36,0
ДИ	1,1…87,0	1,0…68,7	4,5…286,1
SES-CD ≤ 6 баллов и отсутствие язв			
p			
ОШ	0,0001	0,0005	< 0,0001
ДИ	41	29,1	66,5
	4,2…402,4	3,4…246,6	12,7…349,2

Анализ клинических исходов позволил установить сохраняющуюся эндоскопическую активность (SES-CD > 6) в ходе наблюдения (1-, 2-, 3-й визиты) в качестве предиктора неэффективности тиопуринов (p = 0,0371, ОШ = 11,67, ДИ = 1,63…83,60), прогрессирования БК по данным эндоскопии и МРЭ (p = 0,0346, ОШ = 6,53, ДИ = 1,25…34,03), а также потребности в назначении анти-ФНО-α-терапии (p = 0,0109, ОШ = 8,00, ДИ = 1,77…36,22) при 4-м визите.

В свою очередь, достижение эндоскопической ремиссии при 4-м визите (SES-CD ≤ 6 и отсутствие изъязвлений) ассоциировалось с более частой клинической ремиссией (p < 0,0001, ОШ = 17,6, ДИ = 4,4…105,4), меньшей потребностью в экстренной госпитализации (p = 0,0024, ОШ = 0,09, ДИ = 0,01…0,45), более редкой потребностью в хирургическом лечении (p = 0,0098, ОШ = 0,13, ДИ = 0,01…0,65), более редким ухудшением лабораторных показателей активности болезни (p = 0,0101, ОШ = 0,24, ДИ = 0,08…0,67), а также данных МРЭ (p = 0,0127, ОШ = 0,14, ДИ = 0,01…0,74) и эндоскопии (p < 0,0001, ОШ = 0,05, ДИ = 0,01…0,20) по завершении исследования.

Кроме того, проводилась балльная оценка SES-CD у 173 (83 %) больных с использованием известных пороговых значений. Чаще значение SES-CD, соответствующее средней степени тяжести (7–15) и тяжелым (16 и больше) эндоскопически обнаруживаемым поражениям, наблюдалось при воспалительной форме B1 (p = 0,0371). Распределение по степени тяжести эндоскопически выявляемых поражений в зависимости от локализации БК представлено в таблице 3.16.

Таблица 3.16.— Значение SES-CD в зависимости от локализации БК

Балльная оценка SES-CD при постановке диагноза	Группы					
	L1		L2		L3	
	n	%	n	%	n	%
0–2	15*	33	0	0	3	5
3–6	23	50	12	23	6	23
7–15	8	17	28**	53	30**	51
16 и больше	0	0	13**	24	20**	34

*Достоверные различия (p < 0,05) с L2, L3.

**Достоверные различия (p < 0,05) с L1.

Изменения, соответствующие средней и тяжелой степени активности БК, ассоциировались с локализацией L2 и L3 (p = 0,0007 и p < 0001 соответственно), тогда как при L1 достоверно реже наблюдались тяжелые изменения и достоверно чаще отсутствовали изменения слизистой оболочки. С индексом SES-CD больше 6 баллов ассоциировалась БЭН (p = 0,0376). У ранее куривших и продолжающих курить пациентов достоверно чаще значение SES-CD было 16 баллов и больше (p = 0,0350, ОШ = 2,6, ДИ = 1,1…5,9). Значение SES-CD, соответствующее 0−2 баллам на момент постановки диагноза, было связано с осложнением в виде кишечной непроходимости (p = 0,0219) и ассоциировалось со стриктурирующей формой заболевания (p = 0,0173, ОШ = 3,2, ДИ = 1,3…8,0), а также с потребностью в хирургическом лечении (p = 0,0001). В свою очередь, потребность в назначении системных стероидов и тиопуинов при 1-м и 2-м визитах чаще ассоциировались с SES-CD больше 7 (p < 0,0001, ОШ = 5,1, ДИ = 2,6…10,1 и p = 0,0002, ОШ = 4,3, ДИ = 2,0…9,3 соответственно).

Мы оценивали также абсолютные значения SES-CD в каждом из пяти сегментов, а также их корреляцию с индексом Харви — Брэдшоу. Установлено отсутствие какой-либо корреляции значения индекса Харви — Брэдшоу и значением балльной оценки SES-CD в терминальном отделе подвздошной кишки и в прямой кишке, тогда как установлена зависимость с оценкой SES-CD в восходящем отделе, поперечной ободочной кишке и нисходящем отделе с сигмовидной кишкой (R = 0,23, p = 0,0059, R = 0,35, p < 0,0001, R = 0,39, p < 0,0001 соответственно).

Анализ абсолютных значений SES-CD в каждом сегменте показал, что значение балльной оценки SES-CD в терминальном отделе подвздошной кишки больше 7 баллов являлось фактором риска хирургического вмешательства по завершении наблюдения (p = 0,179, ОШ = 8,3, ДИ = 1,7…45,7). Анализ назначаемого лечения больным с установленным SES-CD 4 и больше в поперечной и нисходящей ободочной кишке показал более частое применение системных стероидов и иммуносупрессоров при 1-м и 2-м визитах

(p = 0,0162 и p = 0,0398 соответственно). С учетом влияния лечения, потребность в усилении терапии при 3-м визите и хирургическом лечении по завершении исследования ассоциировалась с меньшим значением SES-CD в нисходящей ободочной кишке (2,0 ± 0,5 балла, p = 0,0396, и 1,7±0,5 балла, p = 0,0231, соответственно).

Значение SES-CD при эндоскопической оценке прямой кишки было достоверно выше у больных с локализацией L2 (3,0±0,3 балла против 1,6±0,2 балла, p = 0,0006), особенно при наличии перианальных поражений (3,3±0,4 балла против 1,6±0,2 балла, p = 0,0009), а также у больных с постепенным характером начала заболевания (2,2±0,2 балла против 1,2±0,4 балла, p = 0,0467). Мы установили, что большее значение SES-CD в прямой кишке наблюдалось у больных с полиморфизмом Gly908Arg (4,8±1,0 балла против 2,2±0,3 балла, p = 0,0395). Неблагоприятные долгосрочные исходы по завершении наблюдения, связанные с развитием перианальных осложнений, чаще наблюдались у больных с изначально более высоким значением SES-CD при эндоскопической оценке прямой кишки (3,1±0,4 балла против 16±0,2 балла, p = 0,0043).

3.9. Результаты других визуализирующих методов исследования

КТ или МРТ при постановке диагноза проводились 32 (15 %) больным. Необходимость в визуализации чаще возникала у больных с формой В3 (p < 0,0001, ОШ = 15,2, ДИ = 4,2…54,8) и В2В3 (p = 0,0005, ОШ = 8,1, ДИ = 2,9…23,0). Анализ отдельных признаков визуализации показал, что утолщение стенки и накопление ею контрастирующего вещества, по данным КТ и МРТ, чаще наблюдалось при форме БК В2В3 (p = 0,00416). В целом оно ассоциировалось с более низким средним содержанием гемоглобина (96,63 и 117,55 г/л соответственно, p = 0,0024), достоверно более частым обнаружением при ВИКС стриктуры (p = 0,0004, ОШ 9,53, ДИ = 2,62…34,70) и псевдополипозных изменений слизистой оболочки (p = 0,0362, ОШ = 4,84,

ДИ = 1,31…17,93), а также наличием осложнения в виде пальпируемого инфильтрата в брюшной полости (p = 0,0074, ОШ = 6,08, ДИ = 1,72…21,45).

Воспалительные изменения в брыжейке и паракишечной клетчатке чаще наблюдались при форме B2B3 (p = 0,0003), у больных с большей СОЭ (p = 0,0125), более высокой концентрацией ФК (в среднем 1048,0 мкг/г, p = 0,0001), наличием осложнения в виде пальпируемого инфильтрата в брюшной полости (p = 0,0013, ОШ = 14,32, ДИ = 2,49…82,26) и пузырно-кишечных свищей (p = 0,0046, ОШ = 68,33, ДИ = 5,42…861,26). Пациентам с воспалительными изменениями в брыжейке и паракишечной клетчатке достоверно чаще требовалось хирургическое лечение при установлении диагноза (p = 0,0254, ОШ = 0,13, ДИ = 0,02…0,71). При этом типом оперативного вмешательства являлась резекция тонкой кишки с куполом слепой кишки или резекция илеоцекального угла (p = 0,0389, ОШ = 9,70, ДИ = 1,58…59,42). Потребность в хирургическом лечении сохранялась в ходе дальнейшего наблюдения (p = 0,0317, ОШ = 4,52, ДИ = 1,30…15,72) (рисунок 3.27).

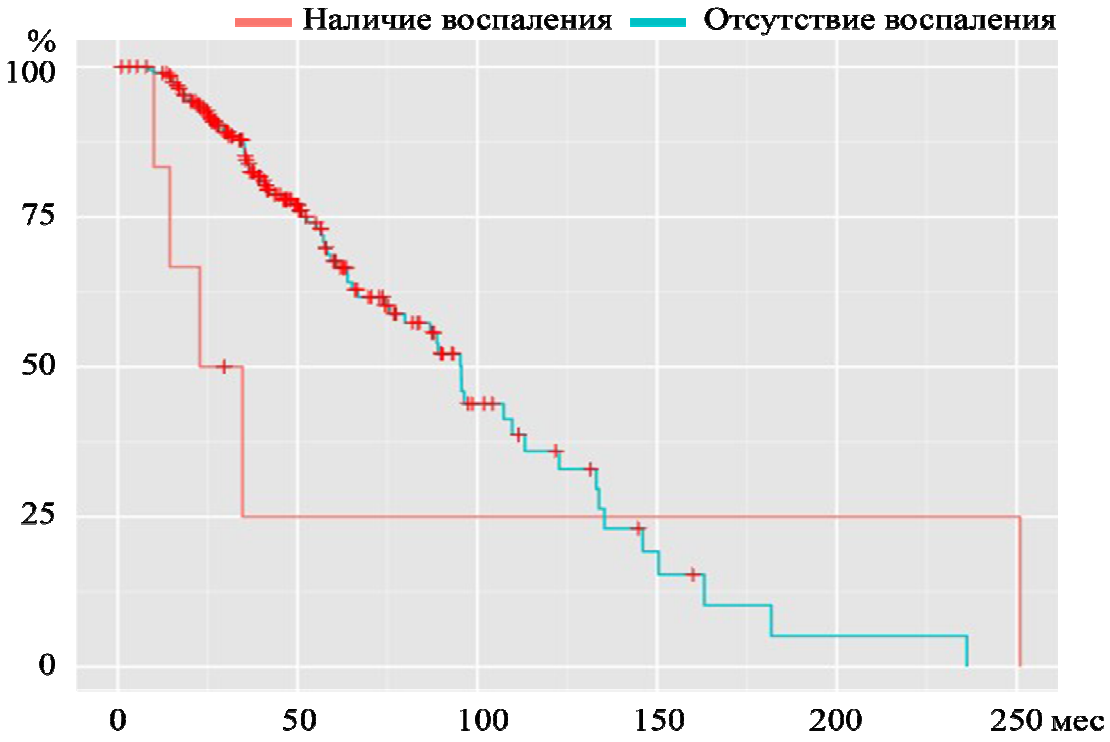


Рисунок 3.27. Хирургическое лечение в ходе наблюдения в зависимости от воспалительных изменений брыжейки и паракишечной клетчатки при установлении диагноза. По оси ординат процент больных без хирургического лечения.

Обнаружение увеличенных лимфатических узлов в брыжейке кишечника, по данным КТ и МРТ, при постановке диагноза ассоциировалось с формой B2B3 (p = 0,0002, ОШ = 14,8, ДИ = 2,7…81,1). Данный признак наблюдался чаще у пациентов с осложнениями в виде пальпируемого инфильтрата в брюшной полости (p = 0,0123, ОШ = 7,08, ДИ = 1,66…30,12) и стриктуры кишки (p = 0,0147, ОШ = 7,63, ДИ = 1,50…38,93), а также с потребностью в хирургическом лечении (p = 0,0144, ОШ = 1,55, ДИ = 0,03…0,65). Наличие увеличенных лимфатических узлов по данным КТ или МРТ достоверно чаще приводило к назначению метронидазола (p = 0,0063, ОШ = 7,95, ДИ = 1,82…34,83) и ципрофлоксацина (p = 0,0418, ОШ = 5,31, ДИ = 1,26…22,34).

Верификация воспалительного инфильтрата или абсцесса по данным КТ или МРТ ассоциировалась с более молодым возрастом (средний возраст 28,98 года, p = 0,0295) и с формой B3 при постановке диагноза (p < 0,0001). У двух пациентов с формой B2 при постановке диагноза по МР-томограмме было подозрение на инфильтрат, но интраоперационно установлено фибростенотическое осложнение без воспалительного инфильтрата. У больных с воспалительным инфильтратом, несмотря на более высокую концентрацию ФК (в среднем 921,67 мкг/г, p = 0,0480), наблюдалось более низкое среднее значение SES-CD (среднее значение 1,33 балла, p = 0,0353). Воспалительный инфильтрат по данным КТ и МРТ ассоциировался с осложнением в виде абсцесса (p < 0,0001, ОШ = 19,20, ДИ = 4,18…88,21), что требовало хирургического вмешательства — дренирования абсцесса при установлении диагноза (p = 0,0230, ОШ 5,20, ДИ = 1,44…18,71) и назначения метронидазола (p = 0,0069, ОШ = 4,94, ДИ = 1,62…15,02). Наличие воспалительного инфильтрата по данным КТ и МРТ при постановке диагноза, с учетом влияния лечения, было связано с хирургическим вмешательством при оценке ответа на терапию (p = 0,0170, ОШ = 1,55, ДИ = 1,55…21,08) и потребностью в оперативном лечении за все время наблюдения (p = 0,0156, ОШ = 4,60, ДИ = 1,39…15,22) (рисунок 3.28).

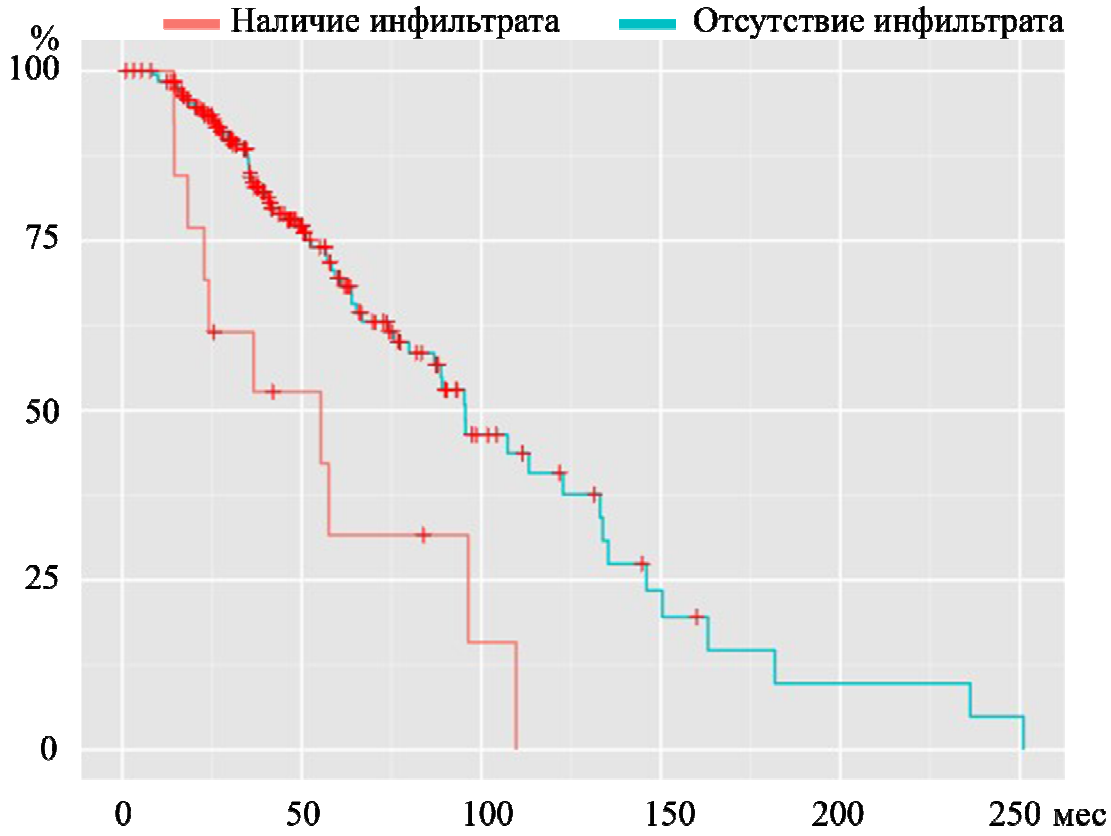


Рисунок 3.28. Оперативное лечение в ходе наблюдения при обнаружении в брюшной полости воспалительного инфильтрата или абсцесса по данным КТ или МРТ при установлении диагноза. По оси ординат процент больных без хирургического лечения.

Кроме того, верификация воспалительного инфильтрата или абсцесса по данным КТ или МРТ ассоциировалась с потребностью в экстренной госпитализации больных в ходе последующего наблюдения (p = 0,0229, ОШ = 4,15, ДИ = 1,34…12,82), при этом среднее значение эндоскопического индекса у пациентов было более низким (средний балл SES-SD 1,30, p = 0,0282).

Рентгенологическое исследование тонкой кишки с помощью досмотра с применением взвеси бария сульфата проводилось 39 (19 %) больным при постановке диагноза.

Сужение просвета тонкой кишки установлено у 15 (7 %) больных и ассоциировалось с кишечной непроходимостью при постановке диагноза (p = 0,0190, ОШ = 4,63, ДИ = 1,43…14,97), локализацией L4 (p = 0,0131, ОШ = 4,53, ДИ = 1,49…13,83) и потребностью в хирургическом лечении (p = 0,0051, ОШ = 0,20, ДИ = 0,07…0,60). Стойкое расширение просвета тонкой кишки при пассаже взвеси бария сульфата, обнаруженное у 14 (6 %) больных, ассоциировалось с формой B2B3 (p = 0,0004, ОШ = 29,8, ДИ = 3,3…267,6), локализацией L4 (p = 0,0074, ОШ = 5,13, ДИ = 1,64…16,02), фульминантным началом (p < 0,0001, ОШ = 12,20, ДИ = 3,61…41,25) и потребностью в хирургическом вмешательстве (p < 0,0001, ОШ = 0,03, ДИ = 0,01…0,16). При этом среднее значение индекса SES-CD было значимо ниже (1,92, p = 0,002). Данный рентгенологический признак был связан с постановкой диагноза во время операции (p < 0,0001, ОШ = 29,00, ДИ = 7,51…112,03), показаниями к которой являлись осложнения — кишечная непроходимость (p < 0,0001, ОШ = 51,62, ДИ = 1,82…34,83) и пальпируемый инфильтрат в брюшной полости (p = 0,0396, ОШ = 7,95, ДИ = 12,79…208,28). Достоверно реже назначалось медикаментозное лечение при установлении диагноза (p = 0,0042, ОШ = 5,64, ДИ = 1,80…17,72).

Расширение просвета тонкой кишки при постановке диагноза ассоциировалось с плохими исходами по завершении наблюдения — повышением лабораторных показателей активности заболевания (p = 0,0063, ОШ = 7,95, ДИ = 1,82…34,83), потребностью в усилении терапии иммуносупрессорами (p = 0,0063, ОШ = 7,95, ДИ = 1,82…34,83), сокращением интервала введения анти-ФНО-α-препаратов (p = 0,0063, ОШ = 7,95, ДИ =1,82…34,83). Кроме того, оно было связано с локализацией L1 и вовлечением в патологический процесс L4 (p = 0,0246, ОШ = 3,89, ДИ = 1,29…11,77 и p = 0,0096, ОШ = 4,90, ДИ = 1,57…15,27 соответственно), а также с формами болезни B2 и B2B3 по завершении наблюдения (p = 0,0078, ОШ = 7,3, ДИ = 1,6…33,5) и потребностью в хирургическом лечении в течение всего периода наблюдения (p = 0,0004, ОШ = 11,55, ДИ = 2,51…53,12).

Изъязвления слизистой оболочки при досмотре тонкой кишки с контрастированием взвесью бария сульфата выявлены у 13 (6 %) больных и ассоциировались с плохими клиническими исходами — стероидозависимостью (p = 0,0007, ОШ = 7,59, ДИ = 2,32…24,80), повышением лабораторных показателей активности болезни (p = 0,0296, ОШ = 0,24, ДИ = 0,07…0,81), потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов (p = 0,0248, ОШ = 4,51, ДИ = 1,36…14,90) в ходе наблюдения, а также потребностью в назначении анти-ФНО-α-терапии при 4-м визите (p = 0,0248, ОШ = 4,51, ДИ = 1,36…14,90). Изъязвления слизистой оболочки кишки, обнаруживаемые при пассаже взвеси бария сульфата на момент постановки диагноза, ассоциировались с прогрессированием формы БК по завершении исследования (p = 0,0192, ОШ = 4,42, ДИ = 1,39…14,02).

Таким образом, установлена диагностическая и прогностическая значимость отдельных признаков визуализации с помощью КТ и МРТ при постановке диагноза относительно краткосрочных и долгосрочных исходов, что позволило нам определить показания к хирургическому лечению.

3.10. Результаты магнитно-резонансной энтерографии

Магнитно-резонансную энтерографию (МРЭ) с досмотром толстой кишки проводили при постановке диагноза (n = 35), а также в ходе последующего наблюдения при 2-м (n = 14), 3-м (n = 42) и 4-м (n = 43) визитах пациентов. Каждое исследование включало в себя общую оценку 28 МРЭ-признаков и оценку 24 МРЭ-признаков в каждом сегменте ободочной кишки и терминальном отделе подвздошной кишки. Во всех случаях МРЭ проводилась опытным специалистом по лучевой диагностике ВЗК. Анализ общей МР-энтерограммы включал в себя характеристику отдельных МРЭ-признаков в тонкой и толстой кишке и их прогностическую значимость. Кроме того, проводилась балльная оценка МРЭ-активности БК с подсчетом МРЭ-индекса активности (индекс MaRIA) и сравнение ее с результатами

балльной оценки эндоскопического индекса SES-CD в каждом сегменте по данным ВИКС.

МРЭ-оценка тонкой кишки позволила установить поражение БК терминального отдела подвздошной кишки у двух больных (28 %) с поражением толстой кишки, что позволило изменить диагноз колита (L2) на илеоколит (L3).

Частота обнаружения БК в тонкой кишке при оценке с помощью МРЭ составила 63 % (у 19 из 30 больных) (p = 0,0023). Локализация БК проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки (L1 + L4 и L4) чаще ассоциировалась с рвотой при постановке диагноза, чем локализация L1 (p = 0,0008), тогда как потребность в поддерживающем лечении тиопуринами чаще наблюдалась при поражении терминального отдела подвздошной кишки, чем проксимальных отделов тонкой кишки (p = 0,0007, ОШ = 45,5, ДИ = 4,9…421,9).

Оценка состояния толстой кишки позволила установить более частое поражение левых отделов ободочной кишки при локализации БК L2 (p = 0,0302 ОШ = 11,5, ДИ = 1,7…77,2). Кроме того, осложнение в виде стриктуры, по данным МРЭ, чаще встречалось в слепой кишке, а также в левой половине ободочной кишки (p = 0,0081), что позволило нам считать слепую кишку и левую половину ободочной кишки локализациями, наиболее подверженными формированию стриктурирующих осложнений при колите Крона.

Оценка протяженности поражения с помощью МРЭ выявила ее связь с формой БК. При постановке диагноза протяженность поражения 11–25 см чаще встречалась при осложненных формах, в свою очередь, поражения протяженностью менее 10 см наблюдались только при воспалительной форме (B1), тогда как вовлечение сегмента больше 51 см наблюдалось только при осложненной форме БК (p = 0,0011). Анализ клинических исходов продемонстрировал протяженность поражения на МР-энтерограммах более 11 см в качестве фактора риска осложненной формы БК по завершении исследования (p = 0,0032, ОШ = 36,1, ДИ = 3,8…1849,6).

Частота встречаемости МРЭ-признака утолщение стенки кишки при постановке диагноза составила 97 %. Утолщение стенки кишки на МР-энтерограммах при постановке диагноза у больных без стриктуры составляло 4–8 мм, тогда как у больных со стриктуриующим осложнением характерным было утолщение стенки кишки до 8 мм и больше (p = 0,0033). Толщина стенки 8 мм и больше была связана с осложненной формой БК, тогда как толщина стенки меньше 8 мм — с воспалительной формой заболевания (p = 0,0013). Данная ассоциация сохранялась по завершении исследования (рисунок 3.29).

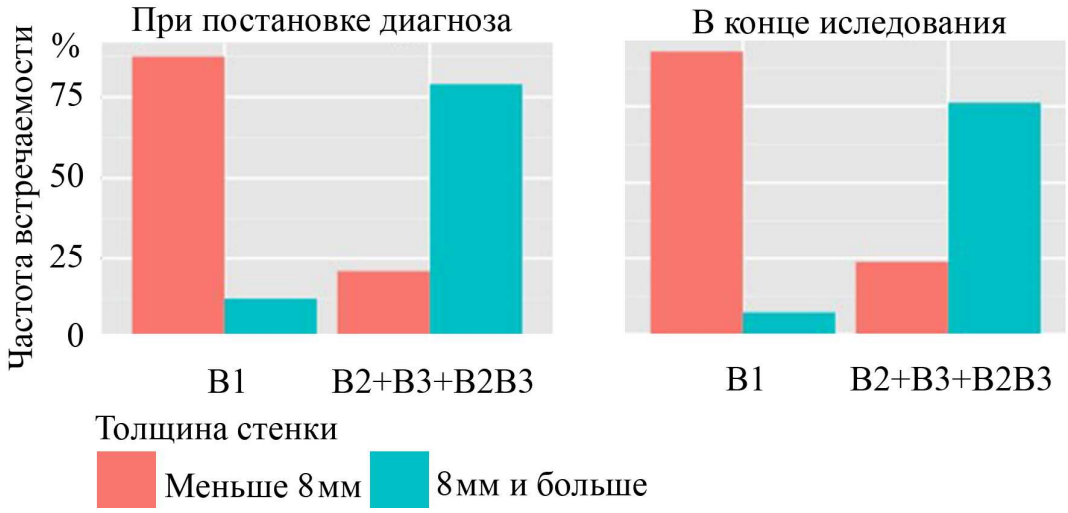


Рисунок 3.29. Зависимость осложненной формы БК от толщины стенки кишки по данным МРЭ.

Частота встречаемости гиперинтенсивности сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ при установлении диагноза составила 94 %. У больных с неосложненной формой заболевания чаще наблюдалось усиление сигнала от слизистой оболочки (p < 0,0001), тогда как осложненные формы чаще ассоциировались с трансмуральным и экстрамуральным усилением сигнала на Т2-ВИ (p < 0,0001, ОШ = 62,7, ДИ = 6,1…3391,8), что позволило нам считать трансмуральное и экстрамуральное усиление сигнала на Т2-ВИ патогномоничным симптомом для осложненных форм БК. При этом стриктурирующее осложнение чаще ассоциировалось с трансмуральным и экстрамуральным усилением сигнала на Т2-ВИ при оценке МР-энтерограмм (p = 0,0001).

Среднее значение суммарного индекса MaRIA достоверно меньше было у больных с локализацией L1 и достоверно выше у больных с илеоколитом (L3) при постановке диагноза (p = 0,0166, 32,1±3,7 и p = 0,0138, 59,5 ± 6,5 соответственно) и по завершении наблюдения (p = 0,0127, 58,0±3,3 p = 0,0052, 60,6±6,1 соответственно) (рисунок 3.30).

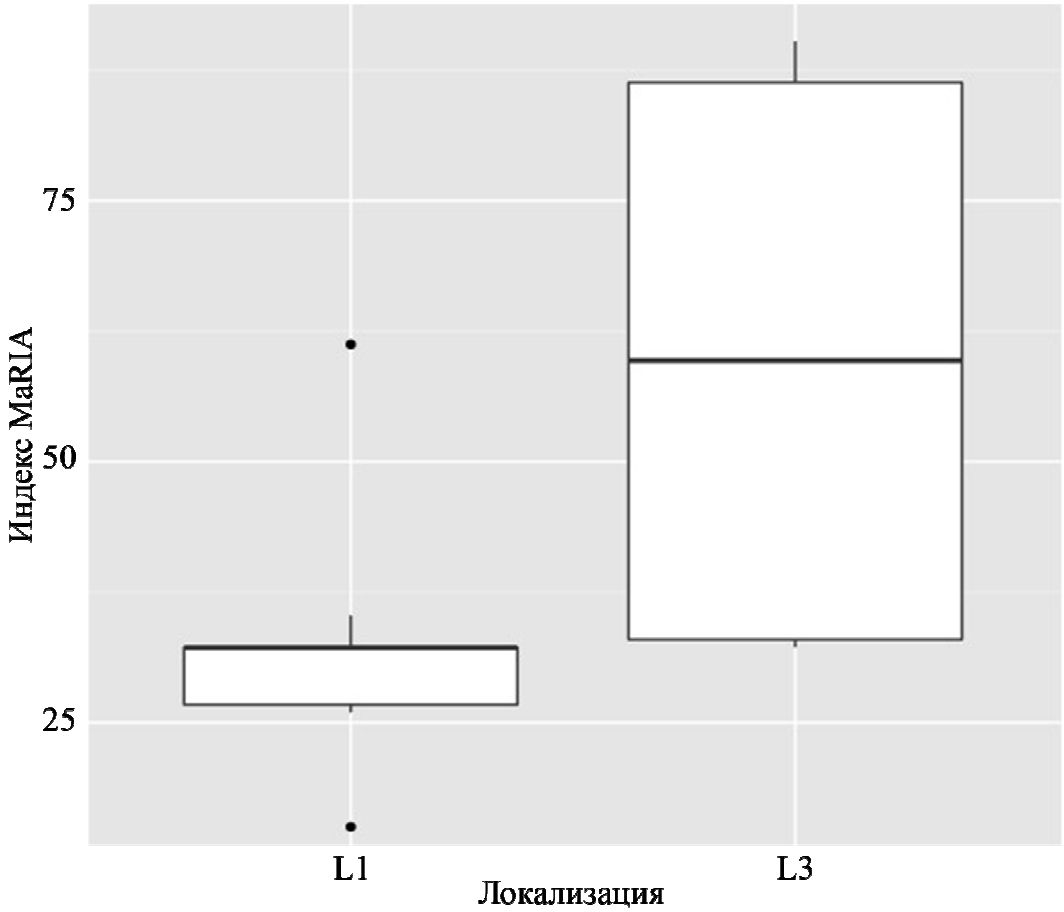


Рисунок 3.30. Значение суммарного индекса MaRIA в зависимости от локализации БК.

Значение MaRIA было достоверно выше у больных с фульминантным, нежели постепенным, началом заболевания (74,2±7,5 и 47,2±4,6 соответственно, p = 0,0169). Не установлена корреляция изменений индекса MaRIA и содержания СРП, что может быть связано с недостаточным количеством данных.

Установлена хорошая корреляция индекса MaRIA и индекса SES-CD (R = 0,60, p = 0,0039) (рисунок 3.31).

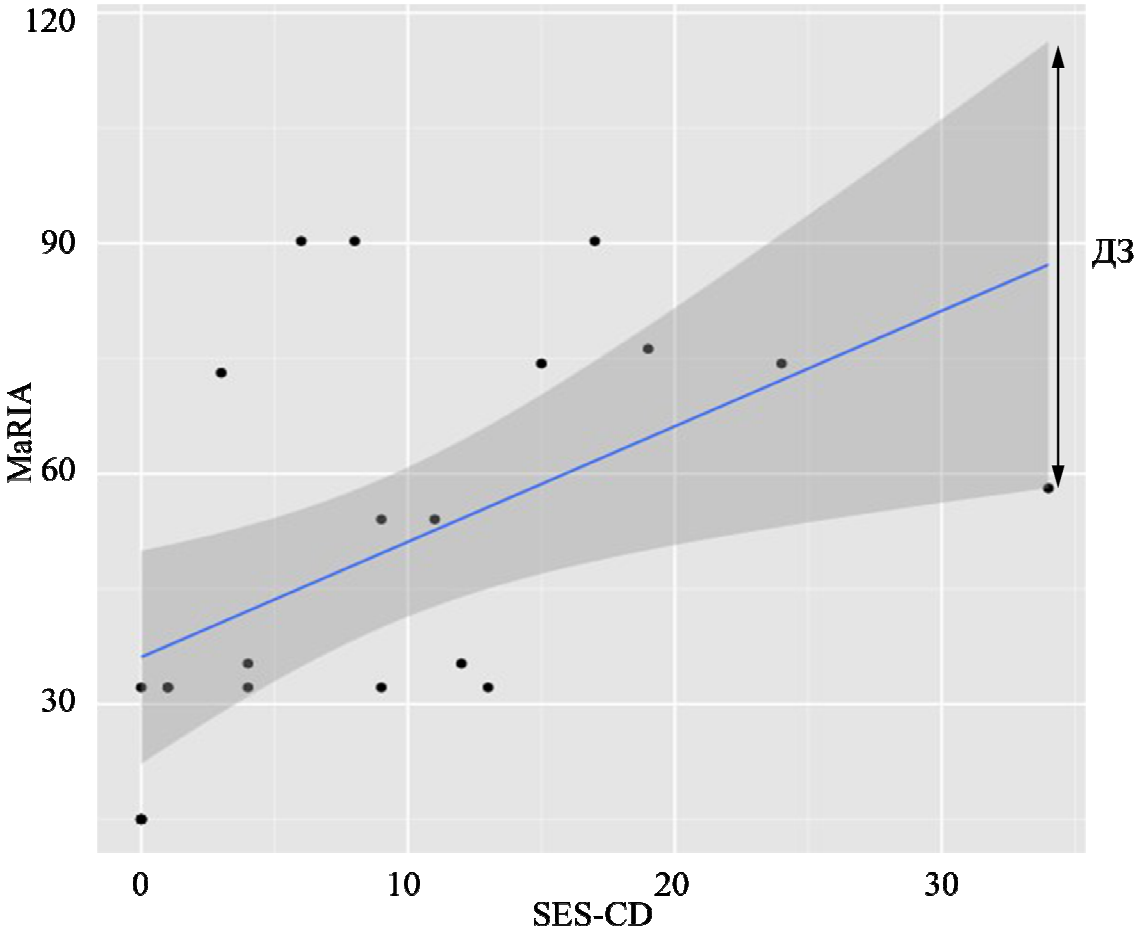


Рисунок 3.31. Связь индекса MaRIA и балльной оценки индекса SES-CD. ДЗ — доверительная зона.

Анализ краткосрочных исходов позволил установить пороговое значение MaRIA 55 баллов и больше в качестве фактора риска потребности назначения системных стероидов при 2-м визите (p = 0,0019, ОШ = 12,0, ДИ = 2,0…729). В свою очередь, меньшее значение индекса MaRIA ассоциировалось с поддерживающей терапией препаратами 5-АСК при 3-м визите (36,7 и 55,8, p = 0,0403 соответственно).

Гиперинтенсивный сигнал от стенки кишки на ДВИ достоверно чаще отсутствовал у больных с неосложненной формой БК, тогда как осложненные формы заболевания ассоциировались с коэффициентом ДВИ 800 в начале исследования (p = 0,0019, ОШ = 20,0, ДИ = 2,19…182,66) и по его завершении (p = 0,0067, ОШ = 20,0, ДИ = 2,08…192,66), что позволило нам отнести этот МРЭ-признак к патогномоничным для осложненной формы БК.

Установлены достоверные различия состояния внутреннего контура кишки по данным МРЭ в зависимости от формы и осложнений БК. Неровность его за счет поверхностных и глубоких язв чаще наблюдалась у больных с воспалительным инфильтратом в брюшной полости (p = 0,0036 ОШ = 21,1, ДИ = 2,3…191,2) и стриктурами (p = 0,0001, ОШ = 60,0, ДИ = 7,5…481,6).

Неровность внутреннего контура за счет глубоких изъязвлений на МР-энтерограммах наблюдалась достоверно чаще при формах В3 и В2В3, чем при В1 и В2 (p < 0,0001, ОШ = 102,0, ДИ = 9,6…1078,4), что позволило нам отнести данный признак к характерным для пенетрирующих осложнений.

Неровность наружного контура кишки за счет трансмуральных и экстрамуральных изменений при постановке диагноза чаще наблюдалась при осложненной форме БК (p = 0,0006 ОШ = 25,0, ДИ = 2,7…228,6), тогда как ровный наружный контур при постановке диагноза встречался только при неосложненной форме БК (В1) (рисунок 3.32).



Рисунок 3.32. На МР-энтерограмме отмечается ровный наружный контур, воспаление стенки терминального отдела подвздошной кишки, отсутствие признаков фиброза. Пациент В. 48 лет, Болезнь Крона, терминальный илеит (L1), воспалительная форма (В1).

Ровный наружный контур также достоверно чаще ассоциировался с неосложненной формой БК по завершении периода наблюдения (p = 0,0021, ОШ = 26,7, ДИ = 2,7…258,.2).

Сужение просвета кишки до величины менее 15 мм достоверно чаще наблюдалось у больных с воспалительным инфильтратом в брюшной полости (p = 0,0220, ОШ = 9,5, ДИ = 1,6…57,2), что позволило считать его характерным признаком данного осложнения БК. В свою очередь, сужение просвета до величины менее 8 мм являлось характерным МРЭ-признаком стриктуры (p = 0,0004, ОШ = 26,1, ДИ = 2,9…237,5). Вопрос о хирургическом лечении обсуждался с хирургом-колопроктологом у всех 10 больных с сужением просвета до величины менее 8 мм. Однако хирургическое лечение проводилось одному больному при постановке диагноза и трем пациентам в ходе дальнейшего наблюдения. По завершении 5-летнего наблюдения без оперативного лечения оставались шесть больных со стриктурирующим осложнением.

В целом только у двух больных (6 %) с формой В1 при постановке диагноза, без сужения просвета кишки, заболевание прогрессировало в осложненную форму, тогда как сужение просвета до величины меньше 15 мм при постановке диагноза ассоциировалось с осложненными формами БК при постановке диагноза у всех больных и по завершении исследования (p = 0,0001 и p = 0,0004 соответственно).

Расширение просвета кишки ассоциировалось с осложнениями при постановке диагноза. У 2 из 3 больных с межкишечными свищами наблюдалось умеренное расширение просвета кишки до 30–45 мм. Расширение просвета кишки свыше 45 мм достоверно чаще наблюдалось у больных с кишечной непроходимостью (p = 0,0037, ОШ = 21,0, ДИ = 2,1…208,0), что позволило нам отнести данный признак к патогномоничным для данного осложнения БК. При этом достоверно чаще возникала потребность в энтеральном и парентеральном питании при постановке диагноза (p = 0,0011 ОШ = 43,5, ДИ = 3,0…499,1 и p = 0,0001, ОШ = 41,3, ДИ = 3,4…499,1 соответственно).

Оценка заполнения кишечника контрастирующим веществом позволила установить ассоциацию ускоренного его пассажа при постановке диагноза

с вовлечением в патологический процесс локализации L4 (p = 0,0452, ОШ = 14,50, ДИ = 1,28…164,36). В свою очередь, ограничение подвижности сегмента кишки и замедление продвижения контрастирующего вещества было связано с анемией (p = 0,0029), большей величиной СОЭ (p = 0,01286), а также достоверно чаще ассоциировалось с осложнениями при постановке диагноза в виде воспалительного инфильтрата в брюшной полости (p = 0,0050, ОШ = 15,45, ДИ = 1,73…138,24) и стриктуры (p = 0,0003, ОШ = 26,25, ДИ = 4,14…166,45). Замедленная моторика кишечника при установлении диагноза ассоциировалась с осложненной формой заболевания в начале исследования (p < 0,0001, ОШ = 59,50, ДИ = 7,41…478,03) и по его завершении (p < 0,0001, ОШ = 78,00, ДИ = 7,27…836,86).

Более детальная оценка МРЭ-признаков поражения при БК илеоцекального клапана и слепой кишки позволила выявить различия, связанные с формой заболевания. Деформация илеоцекального клапана и невозможность дифференцировать его на фоне экстрамуральных изменений в паракишечной клетчатке ассоциировались с осложнением в виде воспалительного инфильтрата в брюшной полости (p = 0,0044, ОШ = 21,0, ДИ = 2,0…222,0 и p = 0,0064, ОШ = 44,0, ДИ = 3,2…608,1 соответственно). Отсутствие усиления сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ и деформация илеоцекального клапана были связаны со стриктурой (p = 0,0034, ОШ = 14,7, ДИ = 2,5…86,5). Таким образом, мы установили МРЭ-признаки, характерные для осложненной формы БК в илеоцекальной области — деформация илеоцекального клапана и невозможность дифференцировать его на фоне экстрамуральных изменений (p = 0,0003, ОШ = 34,0, ДИ = 3,7…310,4).

Деформация купола слепой кишки при МРЭ ассоциировалась с воспалительным инфильтратом в брюшной полости (p = 0,0001, ОШ = 87,5, ДИ = 6,9…1112,3). При постановке диагноза осложненная форма БК ассоциировалась с изменениями в слепой кишке, причем деформация купола слепой кишки не встречалась у больных с неосложненной формой БК (p = 0,0045).

Анализ клинических исходов при 3-м визите показал ассоциацию утолщения стенки слепой кишки с отсутствием реакции на лечение (p = 0,0044).

Изменения брыжейки ассоциировались с осложнениями при постановке диагноза в виде БЭН (p = 0,0492), и воспалительным инфильтратом в брюшной полости (p = 0,0002), более низким значением индекса SES-CD (p = 0,0207). При этом изменения брыжейки наблюдались только у больных с осложненной формой БК при постановке диагноза (p = 0,0050) и по завершении наблюдения (p = 0,0144). Анализ краткосрочных исходов установил ассоциацию изменений в брыжейке при постановке диагноза с ухудшением в виде повышения лабораторных показателей активности заболевания (p = 0,0446) и потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов (p = 0,0169, ОШ = 15,4, ДИ = 1,5…160,8) при 2-м визите.

Частота встречаемости инфильтрации паракишечной клетчатки при постановке диагноза в целом составила 68 %. У больных с неосложненной формой БК она достоверно чаще наблюдалась только непосредственно вокруг кишки (p = 0,0365, ОШ = 13,0, ДИ = 1,3…128,1), тогда как только при осложненной форме она распространялась на межкишечное пространство и прилежащие структуры (p = 0,0002).

Частота встречаемости локального усиления кровотока в дистальных сосудах брыжейки (признак «расчески») составила 68 %. Установлена достоверная связь его со стриктурирующим осложнением при постановке диагноза (p = 0,0384, ОШ = 7,5, ДИ = 1,32…43,77), а также с осложненной формой БК в начале (p = 0,0011, ОШ = 30,0, ДИ = 3,15…285,69) и по завершении наблюдения (p = 0,0023, ОШ = 17,10, ДИ = 2,77…105,7).

Наиболее частой локализацией стриктур являлся терминальный отдел подвздошной кишки (p = 0,0042). У двух больных (12 %) при МРЭ была обнаружена множественная стриктура. Стриктура при анализе МР-энтерограмм не была обнаружена у 2 из 17 больных (12 %). При этом в первом случае она была установлена интраоперационно (форма B2B3), тогда как по данным МРЭ был выявлен только воспалительный инфильтрат (форма B3). Во втором слу-

чае сужение просвета кишки было установлено при ВИКС, тогда как по данным МРЭ наблюдалось только усиление сигнала на Т2-ВИ от стенки кишки и утолщение ее до 5 мм. Анализ исходов, с учетом влияния лечения, продемонстрировал более редкое ухудшение в виде повышения лабораторных показателей активности болезни при стриктурах в терминальном отделе подвздошной кишки ($p = 0,0094$). У 2 из 16 больных (15 %) с изначально неосложненной формой В1 (отсутствием стриктур по данным МРЭ) наблюдалось прогрессирование заболевания в стриктурирующую форму (В2) по завершении исследования. Причем у обоих больных имела место локализация БК L2.

На момент постановки диагноза свищи, по данным МРЭ, имелись у 8 (23 %) больных. С тонко-тонкокишечными свищами ассоциировалось развитие осложнений в виде БЭН ($p = 0,0053$) и воспалительного инфильтрата в брюшной полости ($p < 0,0001$).

Мы установили различия в локализации, количестве и размерах лимфатических узлов при оценке МР-энтерограмм в зависимости от формы заболевания. У больных с формой В1 увеличение лимфатических узлов чаще наблюдалось в илеоцекальной области, тогда как только при осложненной форме БК обнаруживалось увеличение всех групп лимфатических узлов ($p = 0,0139$, ОШ = 30,0, ДИ = 2,2…406,0). Увеличение размера лимфатических узлов при постановке диагноза ассоциировалось с осложненной формой по завершении наблюдения ($p = 0,0078$, ОШ = 12,7, ДИ = 2,1…76,7), что позволило нам считать данный признак характерным для осложненной формы БК. МРЭ-признак в виде усиления интенсивности сигнала от лимфатических узлов ниже интенсивности сигнала от кровеносных сосудов при внутривенном введении контрастирующего вещества наблюдался при неосложненной форме ($p = 0,0002$), тогда как усиление сигнала выше его интенсивности от кровеносных сосудов достоверно чаще наблюдалось при осложненных формах БК ($p = 0,0006$, ОШ = 36,0, ДИ = 3,6…354,3).

Наличие гиперинтенсивного сигнала на ДВИ от лимфатических узлов с коэффициентом диффузии 800 достоверно чаще наблюдалось при осложнен-

ной форме в начале наблюдения (p = 0,0002, ОШ = 31,4, ДИ = 3,4…289,6) и по его завершении (p = 0,0006, ОШ = 36,0, ДИ = 3,6…354,3), что позволило отнести данный признак к характерным для осложненной формы БК.

Таким образом, мы установили отдельные МРЭ-признаки при постановке диагноза в качестве факторов риска исходов в ходе последующего наблюдения (таблица 3.17).

Таблица 3.17.— МРЭ-проявления при постановке диагноза и связанные с ними клинические исходы

Переменная	Клинические исходы	p по критерию χ^2	ОШ (ДИ)
2-й визит			
Индекс MaRIA ≥ 55	Потребность в стероидах	0,0097	12,0 (2,0−72,9)
Инфильтрат в илеоцекальной области	Повышение лабораторных показателей активности БК	0,0105	28,0 (2,2−361,2)
Изменения в брыжейке	Повышение лабораторных показателей активности БК	0,0446	9,6 (1,4−67,6)
	Потребность в анти-ФНО-α-препаратах	0,0128	14,1 (1,2−782,5)
3-й визит			
Поражение терминального отдела подвздошной кишки	Потребность в тиопуринах	0,0003	28,8 (3,1−1455,7)
Утолщение стенки на Т2-ВИ слепой кишки	Отсутствие ответа на терапию	0,0110	16,8 (1,4−944,1)
4-й визит			
Увеличение лимфатических узлов брыжейки	Осложненная форма БК	0,0021	16,9 (1,9−823,2)

Для сравнения с эндоскопическим индексом SES-CD проводилась оценка MaRIA в каждом сегменте — терминальном отделе подвздошной кишки, вос-

ходящей ободочной кишке, поперечной ободочной кишке, нисходящем отделе с сигмовидной кишкой и в прямой кишке. Установлены различия коэффициента корреляции при сравнении значений индекса MaRIA и эндоскопического индекса SES-CD в каждом сегменте. При оценке состояния терминального отдела подвздошной кишки и нисходящей ободочной кишки корреляция отсутствовала, тогда как получена хорошая корреляция при оценке состояния восходящей ободочной кишки, поперечной ободочной кишки и прямой кишки (R = 0,69, p = 0,0016, R = 0,51, p = 0,0214 и R = 0,69, p = 0,0005 соответственно).

В ходе наблюдения пороговым значением MaRIA, которое соответствовало определению ремиссии по данным МРЭ, являлась балльная оценка меньше 50. Сравнение МРЭ-признаков между стриктурирующей (B2) и воспалительной формами (B1) с помощью точного критерия Фишера позволило выявить ряд МРЭ-признаков стриктурирующей формы БК (таблица 3.18).

Таблица 3.18.— МРЭ-признаки стриктурирующей формы болезни Крона

МРЭ-признак	p	ОШ (ДИ)
Протяженность поражения 11–25 см*	0,0006	60,0 (4,7–421,1)
Протяженность поражения больше 51 см*	0,0096	26,7 (2,2–317,1)
Толщина стенки больше 8 мм	0,0100	16,3 (2,2–121,4)
Усиление сигнала от всех слоев стенки кишки на Т2-ВИ	0,0009	90,0 (4,8–1683,9)
Усиление сигнала от всех слоев стенки кишки и прилежащей клетчатки на Т2-ВИ	0,0115	32,0 (2,3–447,8)
ДВИ-сигнал от стенки кишки с коэффициентом 800	0,0481	11,0 (1,2–103,9)
Неровный внутренний контур за счет поверхностных язв	0,0032	34,0 (2,9–392,8)
Неровный внутренний контур за счет глубоких язв	0,0193	22,7 (1,9–279,4)
Неровный наружный контур за счет трансмурального поражения	0,0350	12,5 (1,3–119,3)
Сужение просвета меньше 8 мм*	0,0054	23,8 (2,3–242,3)
Ограничение подвижности кишки	0,0025	28,0 (3,3–238,9)
Симптом «расчески»	0,0259	15,0 (1,5–150,0)
Наличие множественных стриктур кишки	0,0054	23,8 (2,3–242,3)

Окончание таблицы 3.18

МРЭ-признак	p	ОШ (ДИ)
Локализация стриктур в тощей, подвздошной, сигмовидной кишке*	0,0054	23,8 (2,3–242,3)
Усиление сигнала от лимфатических узлов выше интенсивности сигналов от сосуда	0,0120	17,3 (1,8–164,9)
ДВИ от лимфатических узлов 800	0,0120	17,3 (1,8–164,9)

*Независимые МРЭ-признаки.

Независимые МРЭ-переменные формы В2 включали в себя протяженность поражения 11–25 см и больше 51 см, сужение просвета (просвет меньше 8 мм) и локализацию стриктур в тощей, подвздошной и сигмовидной кишке.

Сравнение МРЭ-признаков формы В2В3 и формы В1 с помощью метода точного критерия Фишера позволило выявить ряд МРЭ-признаков формы В2В3 БК (таблица 3.19)

Таблица 3.19.— МРЭ-признаки пенетрирующей со стриктурами формы В2В3 БК

МРЭ-признак	p	ОШ (ДИ)
Локализация в подвздошной кишке и ее терминальном отделе*	0,0030	29,7 (2,8–315,5)
Локализация в слепой кишке	0,0002	112,0 (6,1–2057,3)
Локализация в правой половине ободочной кишки	0,0115	32,0 (2,3–447,8)
Протяженность поражения 11–25 см	0,0147	30,0 (2,1–421,1)
Протяженность поражения больше 51 см	0,0240	21,3 (1,7–263,7)
Толщина стенки больше 10 мм*	0,0090	34,0 (2,4–474,5)
Толщина стенки больше 12 мм*	0,0013	51,0 (3,9–669,4)
Усиление сигнала от стенки на Т2-ВИ	0,0115	32,0 (2,3–447,8)
Усиление сигнала от стенки и окружающей клетчатки на Т2-ВИ	0,0002	112,0 (6,1–2057,3)
ДВИ от стенки с коэффициентом 800	0,0335	10,0 (1,0–95,2)
Неровный внутренний контур за счет поверхностных язв	0,0011	85,0 (4,5–1617,0)
Неровный внутренний контур за счет глубоких язв	0,0004	102,0 (5,5–1898,6)
Неровный наружный контур за счет трансмурального поражения	0,0350	12,5 (1,3–119,3)

Окончание таблицы 3.19

МРЭ-признак	p	ОШ (ДИ)
Сужение просвета до 15–8 мм	0,0033	42,5 (3,1–571,8)
Сужение просвета кишки (просвет меньше 8 мм)	0,0033	42,5 (3,1–571,8)
Ограничение подвижности кишки	0,0004	50,0 (4,5–551,4)
Деформация илеоцекального клапана	< 0,0001	136,0 (7,5–2462,8)
Не дифференцируемый на фоне изменений илеоцекальный клапан	0,0110	51,0 (2,5–1057,0)
Утолщение медиальной стенки слепой кишки	0,0297	25,5 (1,7–377,9)
Деформация купола слепой кишки	0,0006	59,5 (4,6–767,2)
Изменения в брыжейке	0,0030	29,7 (2,8–315,5)
Инфильтрация межкишечной клетчатки	0,0002	170,0 (9,5–3027,7)
Симптом «расчески»	0,0178	15,7 (1,6–151,2)
Одиночная стриктура	0,0004	76,5 (6,1–963,0)
Стриктура в терминальном отделе подвздошной кишки	0,0004	76,5 (6,1–963,0)
Внутренние свищи*	0,0109	20,4 (2,0–211,8)
Инфильтрат в илеоцекальной области*	0,0063	25,5 (2,3–275,7)
Увеличение всех групп лимфатических узлов	0,0002	72,0 (5,7–913,7)
Усиление сигнала от лимфатических узлов выше интенсивности сигнала от сосуда	0,0177	15,7 (1,6–151,1)
Усиление ДВИ от лимфатических узлов 800	0,0177	15,7 (1,6–151,1)

*Независимые МРЭ-признаки.

Независимые МРЭ-признаки формы В2В3 включали в себя локализацию в подвздошной кишке и в ее терминальном отделе, толщину стенки больше 10 мм и больше 12 мм, внутренние свищи, инфильтрат в илеоцекальной области. На основании полученных данных для разработки критериев дифференциальной диагностики, определены пороговые значения отдельных МРЭ-признаков при различных формах БК (в дальнейшем данные использованы для выявления предикторов течения заболевания).

В последующем анализ МРЭ-показателей позволил установить общие признаки для стриктурирующей (В2) и пенетрирующей со стриктурами (В2В3) форм БК, предполагая отсутствие признаков, характерных для пенетрирующих осложнений. После исключения у больных с формой В2В3 МРЭ-признаков, характерных только для стриктурирующего компонента, были

получены МРЭ-признаки формы В2В3 без стриктур, т. е. МРЭ-признаки пенетрирующей формы (В3) (таблица 3.20).

Таблица 3.20.— МРЭ-признаки форм В2 и В2В3 БК

МРЭ-признаки	Формы		
	В2 Чувствительность (специфичность), %	В2В3 Чувствительность (специфичность), %	В2 + В2В3 Чувствительность (специфичность), %
Признаки форм В2 и В2В3			
Протяженность поражения 11–25 см	100 (91)	33 (91)	58 (91)
Усиление сигнала от стенки и окружающей клетчатки на Т2-ВИ	86 (100)	100 (100)	95 (100)
Сигнал на ДВИ от стенки кишки с коэффициентом 800	100 (100)	42 (100)	63 (100)
Неровный внутренний контур за счет глубоких язв	71 (100)	83 (100)	79 (100)
Неровный наружный контур за счет трансмурального поражения	100 (100)	100 (100)	100 (100)
Просвет кишки меньше 8 мм	71 (100)	0 (100)	26 (100)
Ограничение подвижности кишки	100 (100)	25 (100)	53 (100)
Симптом «расчески»	100 (100)	100 (100)	100 (100)
Усиление сигнала от лимфатических узлов выше интенсивности сигнала от сосуда	100 (100)	67 (100)	79 (100)

Окончание таблицы 3.20

МРЭ-признаки	Формы		
	B2 Чувствительность (специфичность), %	B2B3 Чувствительность (специфичность), %	B2 + B2B3 Чувствительность (специфичность), %
Фактор взвешивания ДВИ лимфатических узлов 800 с/мм^2	100 (91)	50 (91)	68 (91)
Признаки форм B3 и B2B3			
Поражение подвздошной кишки и ее терминального отдела	57 (100)	92 (100)	79 (100)
Поражение слепой кишки	14 (73)	100 (73)	68 (73)
Поражение правой половины ободочной кишки	0 (100)	58 (100)	37 (100)
Толщина стенки кишки больше 12 мм	0 (100)	82 (100)	58 (100)
Деформация илеоцекального клапана	43 (100)	100 (100)	79 (100)
Илеоцекальный клапан не дифференцируется на фоне изменений	0 (100)	83 (100)	53 (100)
Деформация купола слепой кишки	0 (100)	83 (100)	53 (100)
Изменения в брыжейке	43 (100)	100 (100)	79 (100)
Внутренние свищи	14 (100)	58 (100)	42 (100)
Инфильтрат в илеоцекальной области	0 (100)	58 (100)	37 (100)
Увеличение всех групп лимфатических узлов	0 (100)	100 (100)	63 (100)

Прогностическая значимость МРЭ-признаков в диагностике стриктурирующей и пенетрирующей форм БК с оценкой чувствительности и специфичности была проверена на 25 больных, из которых 8 больных были с формой В1, 7 больных — с формой В2 и 10 — с формой В2В3. МРЭ проводилось перед хирургическим лечением больных с осложненной формой БК за 5–36 дней до операции.

Проведена оценка чувствительности и специфичности МРЭ-признаков в качестве предикторов стриктурирующих и пенетрирующих осложнений БК (таблица 3.21).

Таблица 3.21.— Чувствительность и специфичность МРЭ-признаков как предикторов стриктурирующих и пенетрирующих осложнений БК

Признаки	Чувствительность, %	Специфичность, %
МРЭ-признаки, характерные для форм В2 и В2В3		
Неровный наружный контур кишки за счет трансмурального поражения	100	100
Симптом «расчески»	100	100
Усиление сигнала от стенки кишки и окружающей клетчатки на Т2-ВИ	95	100
Неровный внутренний контур кишики за счет глубоких язв	79	100
МРЭ-признаки, характерные для форм В3 и В2В3		
Поражение слепой кишки	100	73
Толщина стенки кишки больше 12 мм	82	100
Недифференцируемое поражение илеоцекального клапана	83	100
Деформация купола слепой кишки	83	100
Инфильтрат в илеоцекальной области	58	100
Увеличение лимфатических узлов в илеоцекальной области, мезентериальных, параколитических, парааортальных	100	100

Таким образом наличие неровного наружного контура за счет трансмурального поражения, симптом «расчески», усиление сигнала от стенки кишки и окружающей клетчатки на Т2-ВИ и неровный внутренний контур за счет

глубоких язв являлись МРЭ-признаками, позволяющими прогнозировать появление стриктурирующего компонента при форме B2B3 (рисунок 3.33).

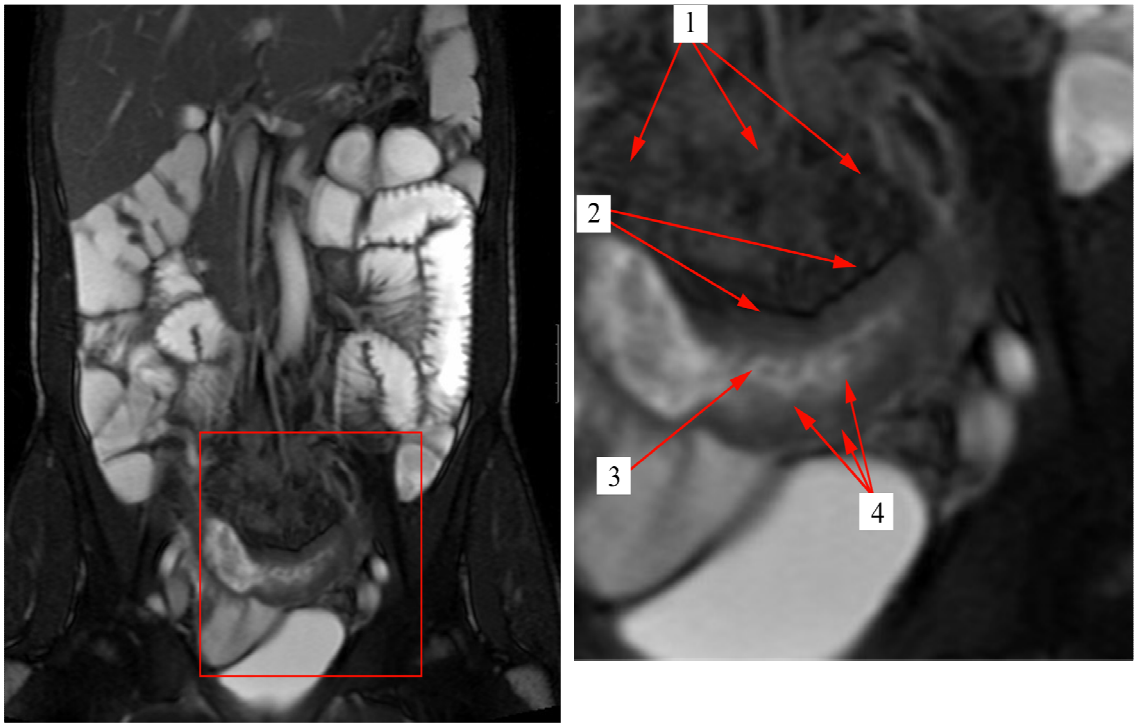


Рисунок 3.33. МРЭ-признаки стриктурирующего компонента формы B2B3 на Т2-ВИ. 1 − инфильтрация межкишечной клетчатки; 2 − неровный наружный контур за счет трансмурального поражения стенки кишки; 3 − сужение просвета меньше 8 мм; 4 − неровный внутренний контур кишки за счет глубоких язв.

В свою очередь, вовлечение в патологический процесс слепой кишки, деформация ее купола, толщина стенки более 12 мм, недифференцируемое поражение илеоцекального клапана, инфильтрат в илеоцекальной области, увеличение лимфатических узлов в илеоцекальной области, мезентериальных, параколитических и парааортальных были прогностическими МРЭ-признаками пенетрирующего компонента формы B2B3 (рисунок 3.34).

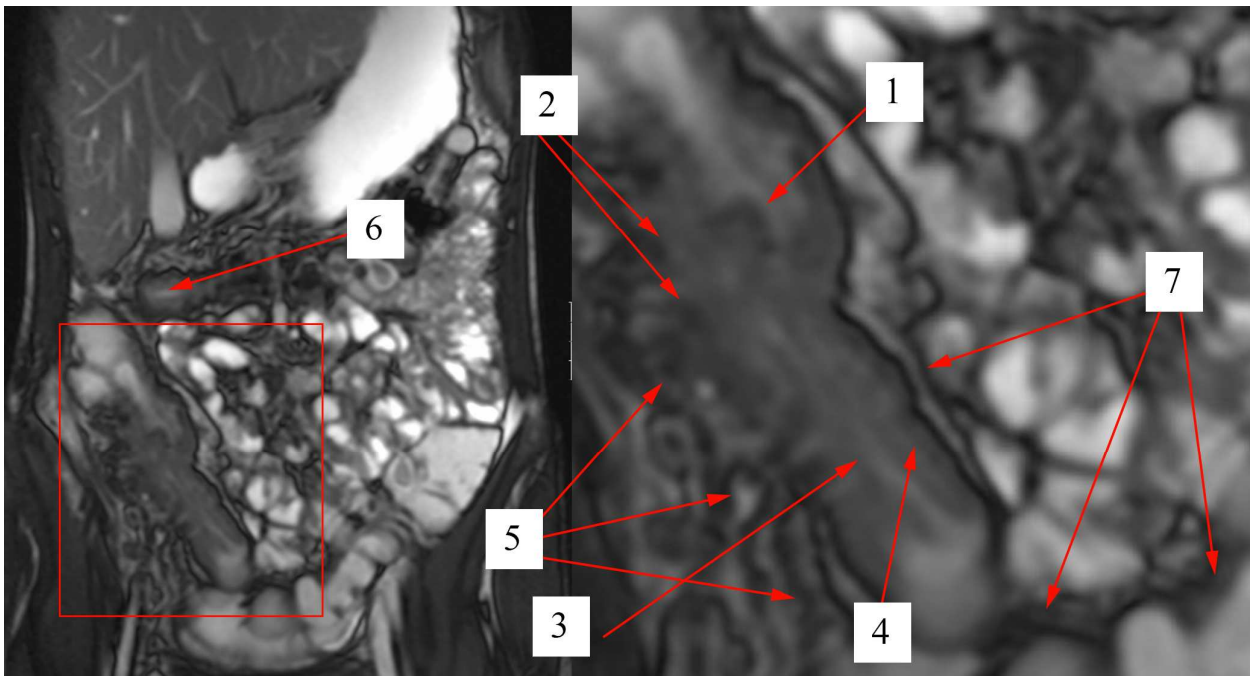


Рисунок 3.34. МРЭ-признаки пенетрирующего компонента формы B2B3. 1 – инфильтрация межкишечной клетчатки; 2 – недифференцируемое поражение илеоцекального клапана; 3 – деформация слепой кишки; 4 – сужение просвета кишки больше 8 мм; 5 – утолщение стенки кишки свыше 12 мм; 6 – изменения в брыжейке.

Таким образом, мы определили значимость отдельных МРЭ-проявлений в качестве фактора риска клинических исходов в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Кроме того, установлены наиболее значимые МРЭ-признаки для илеоцекальной локализации БК. Тщательное изучение совокупности МРЭ-признаков у больных с хорошо установленной формой заболевания позволило выявить дифференциально-диагностические признаки осложненных форм болезни Крона и затем проверить прогностическую ценность совокупности этих признаков при сравнении с препаратами, удаленными при хирургических вмешательствах, относительно наличия или отсутствия макроскопически и микроскопически подтверждаемого фиброза.

3.11. Результаты влияния базисной терапии на клинические исходы и прогрессирование болезни Крона

3.11.1. Анализ базисной терапии до включения в исследование

Проведен анализ базисной терапии, получаемой больными до включения в исследование. Лечение назначалось 41 (20 %) больным по поводу другого диагноза. Не установлены статистически значимые различия в частоте приема системных стероидов и пероральных форм месалазина среди больных с воспалительной и осложненной формами БК до установления им диагноза (таблица 3.22).

Таблица 3.22.— Распределение больных, получавших базисную терапию до включения в исследование, в зависимости от формы БК

Препарат	Группы									
	B1 n=126		B2 n=45		B3 n=13		B2B3 n=26		Перианальные поражения n=50	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Системные стероиды	14	11	8	18	0	0	2	8	8	16
Топические стероиды	6	5	3	7	0	0	0	0	3	6
Месалазин перорально	23	18	10	22	0	0	1	4	9	18
Месалазин ректально	9	7	1	2	0	0	0	0	1	2
Тиопурины	4	3	0	0	0	0	0	0	2	4

Однако следует отметить, что ни у одного пациента с пенетрирующей формой заболевания не было указаний на назначение базисных препаратов на момент установления диагноза. Достоверно чаще лечение назначалось при вовлечении в патологический процесс толстой кишки — при локализациях L2 и L3 (таблица 3.23).

Таблица 3.23.— Распределение больных, получавших базисную терапию до включения в исследование в зависимости от локализации БК

Препарат	Группы							
	L1 n=63		L2 n=57		L3 n=67		L4 n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Системные стероиды	1	2	13*	23	10*	15	2	6
Топические стероиды	0	0	4	7	5	7	1	3
Месалазин перорально	3	5	16*	28	15*	22	2	6
Месалазин ректально	1	2	6	10	3	4	0	0
Тиопурины	0	0	2	4	2	3	1	3

*Достоверные различия ($p < 0,05$) с L1, L4.

3.11.2. Анализ влияния отсутствия базисной терапии на клинические исходы

Следует отметить, что только у одной пациентки со стриктурой в терминальном отделе подвздошной кишки (фенотип B2L1) после короткой резекции подвздошной кишки по поводу динамической кишечной непроходимости была хирургически индуцирована клиническая и эндоскопическая ремиссия, которая подтверждалась при всех визитах.

При постановке диагноза отсутствие назначения медикаментозной терапии (14 %) было связано с фульминантным характером дебюта ($p = 0,0065$, ОШ = 3,37, ДИ = 1,46…7,76), осложненной формой ($p = 0,0160$, ОШ = 2,85, ДИ = 1,27…6,40), большей потребностью в хирургическом лечении за весь период наблюдения ($p < 0,0001$, ОШ = 8,56, ДИ = 3,30…22,17), локализацией БК L1 по завершении наблюдения ($p = 0,0140$, ОШ = 2,91, ДИ = 1,30…6,49). Достоверно чаще лечение назначали при локализации L3 ($p = 0,0038$, ОШ = 0,13, ДИ = 0,03…0,57). В сравнении с назначением системных стероидов и иммуно-

супрессоров, достоверно реже не назначали лечение более молодым больным (p < 0,0001, ОШ = 0,11, ДИ = 0,06…0,21) и достоверно чаще при меньшем значении индекса Харви — Брэдшоу (p < 0,0001, ОШ = 5,7, ДИ = 3,5…9,3), меньшей средней концентрации ФК (p = 0,0011, ОШ = 22,5, ДИ = 2,5…1114,7) и меньшем среднем содержании тромбоцитов (p = 0,0229).

Среди больных, которым не назначалось лечение, среднее значение SES-CD было ниже, чем у больных с потребностью в его назначении (рисунок 3.35).

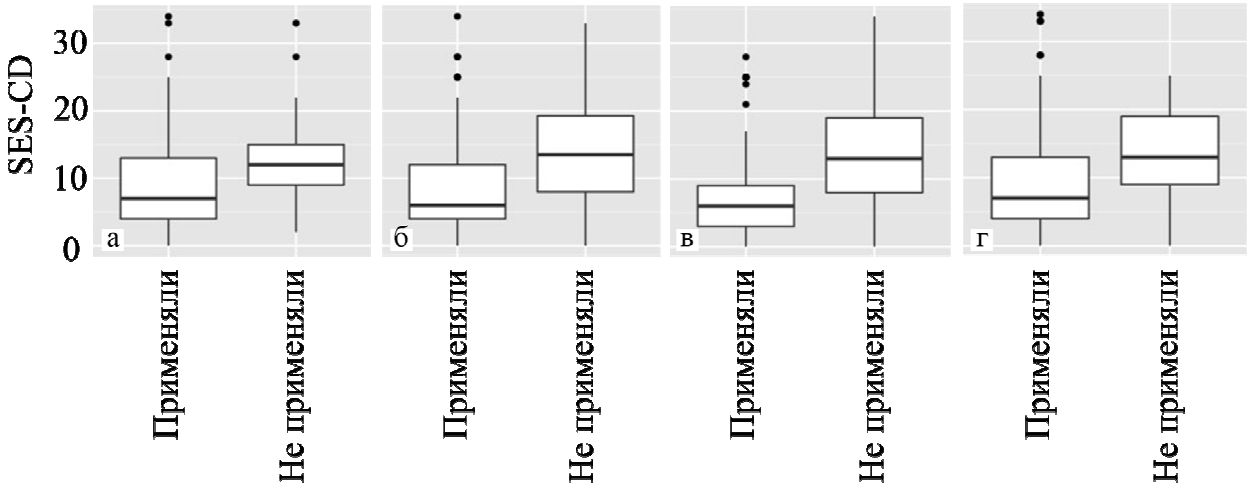


Рисунок 3.35. Значение индекса SES-CD и назначаемое лечение при постановке диагноза. *а* — сульфасалазин; *б* — тиопурины; *в* — системные стероиды; *г* — ципрофлоксацин.

При этом достоверные различия относительно балльной оценки SES-CD (p > 0,05), индекса MaRIA (p > 0,05) и лабораторных показателей активности заболевания между больными с отсутствием назначения базисной терапии и получающими лечение системными стероидами и иммуносупрессорами отсутствовали. Мы установили, что неназначение базисной терапии больным с изначально легкой, определяемой клинически, активностью заболевания не влияло на краткосрочные клинические исходы.

В свою очередь, неназначение лечения при 2-м визите (14 %) ассоциировалось с клиническим ухудшением (p = 0,0395, ОШ = 2,50, ДИ = 1,11…5,64), прогрессированием по данным МРЭ (p = 0,0099, ОШ = 2,97,

ДИ = 1,35…6,53) и потребностью в усилении терапии иммуносупрессорами (p = 0,0115, ОШ = 3,08, ДИ = 1,35…7,03) в ходе последующего наблюдения.

Отсутствие поддерживающей терапии при 3-м визите (12 %) было связано с потребностью в назначении иммуносупрессоров у 24 % больных по завершении исследования при 4-м визите (p = 0,0331, ОШ = 3,58, ДИ = 1,24…10,32).

При 4-м визите лечение не получали 12 % больных (p = 0,0331, ОШ = 3,58, ДИ = 1,24…10,32), достоверно реже с перианальной БК по завершении наблюдения (p = 0,0400, ОШ = 0,21, ДИ = 0,05…0,90). Следует отметить, что пациентам без лечения при 4-м визите чаще, чем получавшим лечение, не назначалась терапия по завершении исследования (p = 0,0001, ОШ = 6,87, ДИ = 2,57…18,34).

В ходе наблюдения при каждом визите проспективно регистрировались изменение базисной терапии, потребность в хирургическом лечении, а также любое изменение фенотипических характеристик заболевания.

Методами регрессионного анализа оценивали показания к назначению препаратов тех или иных групп. В дальнейшем рассматривали положительные и отрицательные исходы, а также прогрессирование БК, связанное с приемом базисных препаратов.

Характеристика основных показателей активности БК в зависимости от лечебных подходов и назначаемой базисной терапии при постановке диагноза представлена в таблице 3.24.

При постановке диагноза базисная терапия была назначена 181 (86 %) больному (рисунок 3.36).

В целом частота назначения пероральных форм 5-АСК составила 29 %, в виде монотерапии — 12 %. Больные без назначения базисной терапии при установлении диагноза не отличались по возрасту и активности БК от больных, получавших препараты 5-АСК ($p > 0,05$). В свою очередь, у пациентов, получавших препараты 5-АСК при постановке диагноза, имелась легкая активность, по сравнению с теми больными, которым назначали системные стероиды и иммуносупрессоры ($p < 0,05$).

Таблица 3.24.— Возраст меньше 40 лет, средние значения основных показателей активности БК и число больных, получавших препараты базисной терапии при постановке диагноза

Переменная	Группы					
	Операция (резекции) N = 25	Без лечения N = 29	Монотерапия 5-АСК N = 26	Системные стероиды N = 43	Иммуно-супрессоры N = 56	Системные стероиды+Иммуно-супрессоры N = 44
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Возраст < 40 лет	18 (14%)	29 (22%)*	18 (14%)*	50 (39%)	36 (28%)	60 (46%)
Индекс Харви – Брэдшоу, баллы	9,2±2,3	8,7±3,2*	8,3±3,6*	10,6±4,6	10,7±4,2	10,4±4,5
SES-CD	4,4±5,7	8,6±8,1	7,5±6,0*	13,3±7,8	13,3±8,0	13,1±7,8
MaRIA	27,1±8,9	33,7±19,8	30,4±26,7	54,1±23,7	55,4±23,1	55,4±22,4
Гемоглобин, г/дл	113,5±14,9	111,4±18,3	118,2±21,0	112,8±22,1	117,3±19,8	114,3±21,5
Лейкоциты (среднее значение), $\times 10^9$/л	10,2±3,8	9,7±3,2	8,1±3,1*	11,0±4,4	10,5±4,3	10,6±4,4
Палочкоядерные лейкоциты, %	6,1±3,3	11,7±12,8	6,0±5,4*	10,5±10,9	11,6±11,8	10,3±10,5
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	515,2±227,4	416,1±212,7	331,8±113,7*	462,2±193,4	423,4±182,1	443,2±189,1
СОЭ, мм/ч	32,7±11,4	28,8±21,2	22,4±16,8*	32,6±17,8	28,4±14,7	31,5±17,3
СРП, мг/л	36,5±24,5	16,3±23,6	13,9±15,6*	34,5±28,2	35,2±26,5	35,4±28,9
Кальпротектин ≥ 800 мкг/г	2 (12%)	0	3 (17%)	7 (40%)	8 (47%)	10 (59%)
Кальпротектин < 500 мкг/г	1 (5%)	8 (27%)	4 (20%)*	0	1 (5%)	1 (5%)

*Достоверные различия с больными, получавшими системные стероиды в комбинации с иммуносупрессорами ($p < 0,05$).

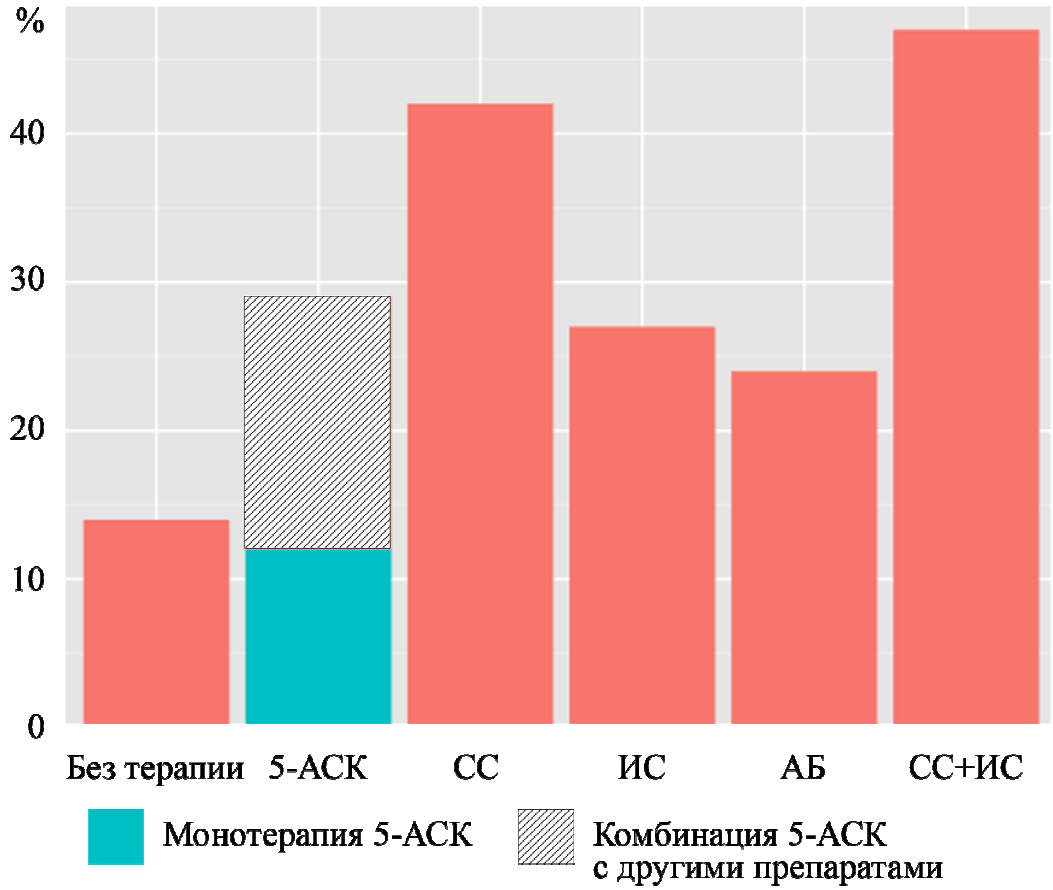


Рисунок 3.36. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при постановке диагноза.

СС — системные стероиды; ИС — иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат); АБ — антибактериальные препараты.

Не выявлена связь монотерапии препаратами 5-АСК при постановке диагноза и клинических исходов при визите 2.

Ректальные формы месалазина назначались 7 % больных, при этом концентрация кальпротектина была ниже, чем у больных без ректальных форм месалазина (294,6 и 641,11 мкг/г, p = 0,0243). Их назначение ассоциировалось с назначением тиопуринов при 2-м визите (p = 0,0129, ОШ = 4,3, ДИ = 1,4…12,7).

Частота назначения системных стероидов составила 42 % (87 больных), причем у 20 % — в виде монотерапии, без иммуносупрессоров. Реже назначение системных стероидов при постановке диагноза было связано с локали-

зацией L1 (p = 0,0033, ОШ = 0,36, ДИ = 0,19…0,70) и чаще с локализацией L2 (p = 0,0051, ОШ = 2,52, ДИ = 1,35…4,69), лейкоцитозом ($11{,}01\times10^9$/л и $8{,}25\times10^9$/л, p = 0,0001), более высоким средним содержанием палочкоядерных лейкоцитов (10,52 и 6,89 %, p = 0,0375), тромбоцитов ($462{,}24\times10^9$/л и $357{,}38\times10^9$/л, p = 0,0022), величины СОЭ (32,60 и 24,85 мм/ч, p = 0,0055), содержания СРП (34,55 и 21,24 мг/л, p = 0,0417) и концентрации ФК (800,58 и 542,56 мкг/г, p = 0,0057). Кроме того, назначение системных стероидов было связано с поверхностными (p = 0,0001, ОШ = 0,25, ДИ = 0,13…0,47) и глубокими (p = 0,0001, ОШ = 5,48, ДИ = 2,32…12,90) язвами, картиной «булыжной мостовой» (p = 0,0024, ОШ = 3,78, ДИ = 1,63…8,78), стриктурами (p = 0,0250, ОШ = 3,18, ДИ = 1,22…8,25) и сужением просвета кишки (p = 0,0004, ОШ = 5,45, ДИ = 2,08…14,31) по данным эндоскопии.

Анализ исходов при 2-м визите показал развитие стероидозависимости у 13 из 43 (30 %) больных, получавших монотерапию системными стероидами (p = 0,0030, ОШ = 3,6, ДИ = 1,6…8,1), причем, достоверно чаще у больных с формой B1 (p = 0,0010, ОШ = 5,38, ДИ = 2,01…14,39).

Комбинация системных стероидов и тиопуринов обнаружена у 44 (20 %) больных. Побочные эффекты в виде лейкопении, наблюдались у 6 из 44 (14 %) больных (p = 0,0025, ОШ = 8,6, ДИ = 2,0…35,8). Анализ исходов при 2-м визите показал ассоциацию комбинированного лечения с лабораторной ремиссией (p = 0,0315, ОШ = 2,15, ДИ = 1,12…4,12). Однако операция потребовалась 7 больным (16 %), кроме того, у 16 из 44 (36 %) больных сформировалась стероидозависимость (p = 0,0002, ОШ = 5,7, ДИ = 2,5…12,9), причем как в группе больных с формой B1 (p = 0,0043, ОШ = 4,51, ДИ = 1,68…12,14), так и у больных с осложненной формой БК (p = 0,0014, ОШ = 13,87, ДИ = 2,18…155,26). Потребность в анти-ФНО-α-препаратах возникла у 11 из 44 больных (25 %) (p = 0,0002, ОШ = 8,9, ДИ = 3,1…25,7). Анти-ФНО-α-терапия в качестве второй линии лечения была назначена при 2-м визите 64 % больных со стероидозависимостью и 78 % больных с миелотоксичностью.

Частота назначения иммуносупрессоров составила 27 % (56 больных), в основном в комбинации с индукционной терапией системными стероидами, а также ректальной формой стероидов у 3 больных и антибактериальными препаратами у 22 больных. Метотрексат был назначен одному пациенту. Назначение иммуносупрессоров ассоциировалось с более высоким средним значением индекса Харви — Брэдшоу (10,73 и 8,59, p = 0,0011), более высоким средним содержанием палочкоядерных лейкоцитов (11,57 и 7,06 %, p = 0,0341) и концентрации ФК (810,27 и 539,42 мкг/г, p = 0,0158), а также с изменениями, обнаруживаемыми при эндоскопии в виде поверхностных (p = 0,0001, ОШ = 0,25, ДИ = = 0,13…0,48) и глубоких (p = 0,0001, ОШ = 4,74, ДИ = 2,16…10,39) язв, признака «булыжной мостовой» (p = 0,0000, ОШ = 6,16, ДИ = 2,68…14,14), стриктуры (p = 0,0425, ОШ = 2,83, ДИ = 1,13…7,08), сужения просвета кишки (p = 0,0002, ОШ = 5,27, ДИ = 2,20…12,60) и более высоким средним значением эндоскопического индекса SES-CD (13,30 и 8,24, p = 0,0001).

В целом частота назначения антибактериальной терапии (метронидазол или ципрофлоксацин) составила 24 %, в качестве монотерапии — 2 %. Назначение антибактериальной терапии ассоциировалось с более молодым возрастом на момент постановки диагноза (31,67 и 37,56 года, p = 0,0025), меньшим периодом задержки диагноза (74,68 и 109,49 мес, p = 0,0261), с локализацией L3 (p = 0,0315, ОШ = 2,15, ДИ = 1,12…4,12), более высоким средним значением индекса Харви — Брэдшоу (10,45 и 8,75, p = 0,0117), величины СОЭ (34,48 и 25,99 мм/ч, p = 0,0051), изменениями, выявляемыми при эндоскопии в виде глубоких язв (p = 0,0342, ОШ = 2,525, ДИ = 1,14…5,56), более высоким средним значением эндоскопического индекса SES-CD (12,14 и 8,99, p = 0,0262), воспалительными изменениями брыжейки, выявляемыми при УЗИ или КТ (p = 0,0485, ОШ = 6,68, ДИ = 1,19…37,62), увеличением лимфатических узлов, выявляемым при УЗИ или КТ (p = 0,0316, ОШ = 5,65, ДИ = 1,30…24,55), обнаружением при УЗИ или КТ инфильтрата или абсцесса (p = 0,0455, ОШ = 3,45, ДИ = 1,15…10,38).

Анализировали влияние на клинические исходы базисной терапии, назначаемой при 2-м визите. Число больных, получающих базисные препараты при оценке реакции на лечение при 2-м визите, представлено на рисунке 3.37.

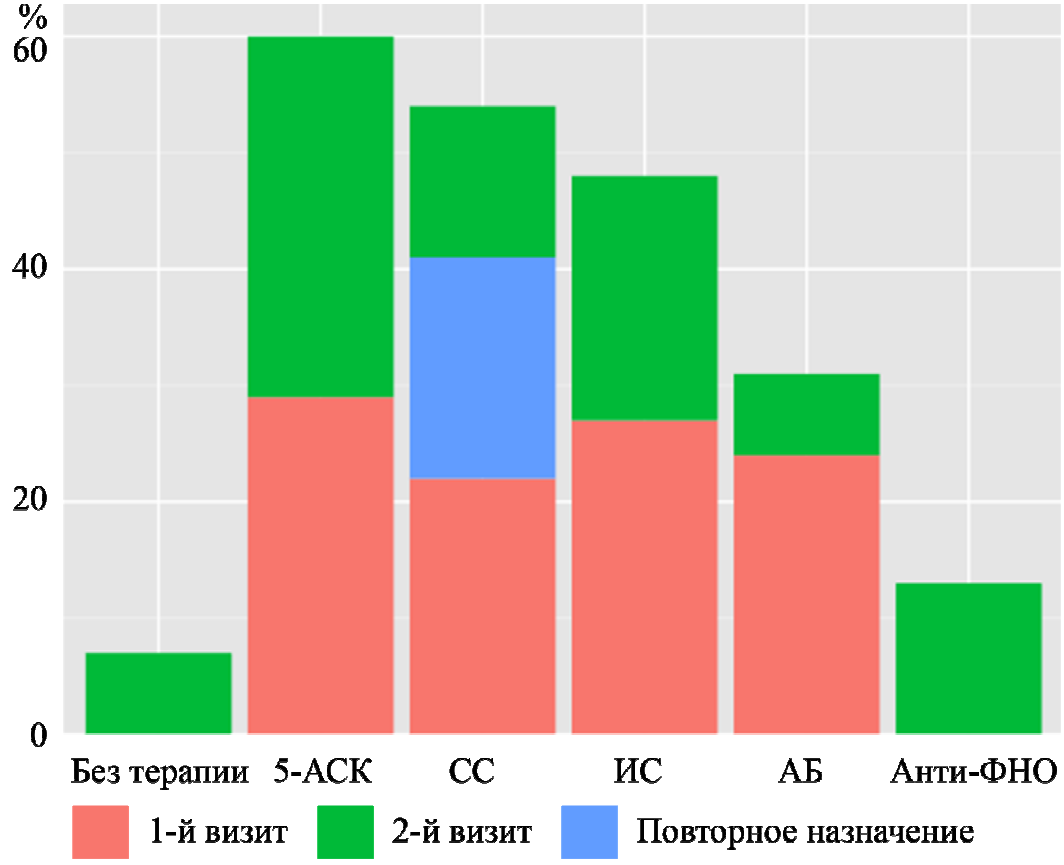


Рисунок 3.37. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при 2-м визите.

СС — системные стероиды; ИС — иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат); АБ — антибактериальные препараты, Анти-ФНО — анти-ФНО-α-препараты.

Препараты 5-АСК при 2-м визите получали 60 % больных, в качестве монотерапии — 22 %. У 18 % больных лечение препаратами 5-АСК являлось продолжением терапии при 1-м визите (p = 0,0493, ОШ = 1,83, ДИ = 1,04…3393), чаще месалазином с pH-независимым высвобождением (p = 0,0338, ОШ = 3,10, ДИ = 1,16…8,26).

Лечение препаратами 5-АСК при 2-м визите ассоциировалась в ходе последующего наблюдения с отсутствием клинической ремиссии (p = 0,0087,

ОШ = 0,41, ДИ = 0,22…0,78). Назначение препаратов 5-АСК с системными стероидами чаще приводило к формированию стероидозависимости (33 %), чем комбинированная терапия системными стероидами с тиопуринами (17 %) (p = 0,0466, ОШ = 2,62, ДИ = 1,09…6,33).

Лечение системными стероидами при 2-м визите получали 68 (32 %) больных, наиболее часто с перианальными поражениями (p = 0,0289, ОШ = 2,18, ДИ = 1,13…4,19) и эндоскопическим признаком «булыжная мостовая» (p = 0,0290, ОШ = 2,59, ДИ = 1,17…5,73) при постановке диагноза. Назначение системных стероидов при 2-м визите было связано с большим средним значением величины СОЭ (25,41 и 18,11 мм/ч, p = 0,0151) и индекса SES-CD (11,78 и 5,78, p = 0,0019). Потребность в повторном назначении стероидов наблюдалась у 40 из 87 (46 %) больных (p = 0,0007, ОШ = 2,9, ДИ = 1,6…5,2). В свою очередь, лечение было назначено 4 из 29 (14 %) больных, не получавшим какую-либо терапию с момента постановки диагноза.

Анализ клинических исходов в ходе последующего наблюдения (при 3-м визите) показал в целом формирование стероидозависимости у 18 из 68 больных (26 %) (p = 0,0001, ОШ = 6,03, ДИ = 2,47…14,74), из них у 10 при монотерапии системными стероидами (15 %) и у 8 (17 %) при комбинированном лечении с тиопуринами при 2-м визите, различие статистически не значимо (p > 0,05).

Более глубокий анализ позволил установить различия в клинических исходах при 3-м визите у больных со стероидозависимостью (повторным назначением системных стероидов) при 2-м визите, в зависимости от формы БК. Повторное назначение системных стероидов при 2-м визите было связано с развитием стероидозависимости при 3-м визите у больных с осложнёнными формами БК (p = 0,0083, ОШ = 10,1, ДИ = 1,9…52,5), но не у пациентов с воспалительной формой (p > 0,05). В свою очередь, у больных с воспалительной формой БК при повторном назначении системных стероидов при 2-м визите достоверно чаще возникала потребность в назначении анти-ФНО-

α-препаратов при 3-м визите (p = 0,0019, ОШ = 6,5, ДИ = 2,0…21,0), в отличие от больных с осложнённой формой заболевания.

У больных, получавших системные стероиды при 2-м визите, чаще возникала потребность в назначении анти-ФНО-α-терапии (17 из 68, 25 %) (p = 0,0024, ОШ = 3,61, ДИ = 1,61…8,09). Тем не менее, только 61 % больным со стероидозависимостью были назначены анти-ФНО-α-препараты.

Лечение иммуносупрессорами (тиопурины или метотрексат) при 2-м визите назначалось 78 (59 %) больным, достоверно чаще, с формой B2B3 (p = 0,0066, ОШ = 3,8, ДИ = 1,5…9,4) и перианальными поражениями (p = 0,0255, ОШ = 2,18, ДИ = 1,14…4,16) при постановке диагноза. Кроме того, потребность в иммуносупрессорах была связана с глубокими язвами (p = 0,0102, ОШ = 2,95, ДИ = 1,34…6,48), признаком «булыжная мостовая» (p = 0,0051, ОШ = 3,44, ДИ = 1,48…7,99), стриктурами (p = 0,0122, ОШ = 3,72, ДИ = 1,38…10,01).

Терапия иммуносупрессорами при 2-м визите была связана с более высоким средним содержанием СРП (15,64 и 1,18 мг/л, p = 0,0068) и значением индекса SES-CD (11,33 и 6,52, p = 0,0181). Анализ клинических исходов при 3-м визите показал ассоциацию терапии иммуносупрессорами с клинической (p = 0,0146, ОШ = 2,25, ДИ = 1,21…4,18) и лабораторной (p = 0,0269, ОШ = 2,81, ДИ = 1,19…6,64) ремиссией, более редким клиническим ухудшением (p = 0,0138, ОШ = 0,48, ДИ = 0,27…0,84). Однако у 5 из 91 (5 %) больного в ходе последующего наблюдения отмечалась неэффективность тиопуринов (p = 0,0331, ОШ = 8,28, ДИ = 0,98…69,98), у 12 из 91 (11 %) их непереносимость (p = 0,0165, ОШ = 4,37, ДИ = 1,36…14,03) и у 5 из 91 (5 %) потребность в усилении терапии метотрексатом (p = 0,0001, ОШ = 0,12, ДИ = 0,04…0,32). Потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов в ходе последующего наблюдения возникла у 23 из 91 (25 %) больных (p = 0,0001, ОШ = 6,37, ДИ = 2,47…16,43).

При 2-м визите антибактериальные препараты назначали 12 (%) больным в составе другого медикаментозного лечения. Их назначение ассоциировалось с меньшим средним периодом задержки диагноза (50,42 и 108,18 мес,

p = 0,0001) и наличием перианальных поражений при постановке диагноза (p = 0,0001, ОШ = 5,81, ДИ = 2,45…13,73). Назначение антибактериальных препаратов было связано с большим средним значением СОЭ (29,60 и 19,05 мм/ч, p = 0,0133), индекса SES-CD (13,17 и 7,08, p = 0,0327) и содержания палочкоядерных лейкоцитов (10,92 и 4,73 %, p = 0,0274).

Лечение анти-ФНО-α-препаратом при 2-м визите получали 27 больных (13 %), из них у 5 больных оно продолжалось в рамках поддерживающего. Из этих 4 больных только у одного была форма B1, у двух — B2 и у остальных двух — B2B3. По завершении 5-летнего наблюдения хирургическое вмешательство в виде дренирования абсцесса потребовалось одному больному с формой B2B3. Перехода формы B1 или B2 не наблюдалось.

Установлены факторы риска потребности в лечении анти-ФНО-α-препаратами при 2-м визите, которые включали перианальные поражения (p = 0,0488, ОШ = 2,54, ДИ = 1,09…5,91), рубцовые изменения (p = 0,0193, ОШ = 3,65, ДИ = = 1,34…9,95) и сужение просвета кишки (p = 0,0064, ОШ = 4,11, ДИ = 1,57…10,79) по данным эндоскопии, а также назначение системных стероидов (p = 0,0261, ОШ = 2,74, ДИ = 1,19…6,33), тиопуринов (p = 0,0001, ОШ = 7,89, ДИ = 3,28…18,98) и ципрофлоксацина (p = 0,0342, ОШ = 2,89, ДИ = 1,18…7,09) при постановке диагноза. Анализ клинических исходов при 3-м визите показал ассоциацию с более редкой частотой клинического ухудшения (p = 0,0006, ОШ = 0,16, ДИ = 0,05…0,47), в 5 раз меньшую потребность в усилении терапии иммуносупрессорами (p = 0,0352, ОШ = 0,13, ДИ = 0,02…0,95).

Анализировали влияние базисной терапии, назначаемой в ходе наблюдения (3-й визит) на клинические исходы. Число больных, получающих базисные препараты при 3-м визите представлено на рисунке 3.38.

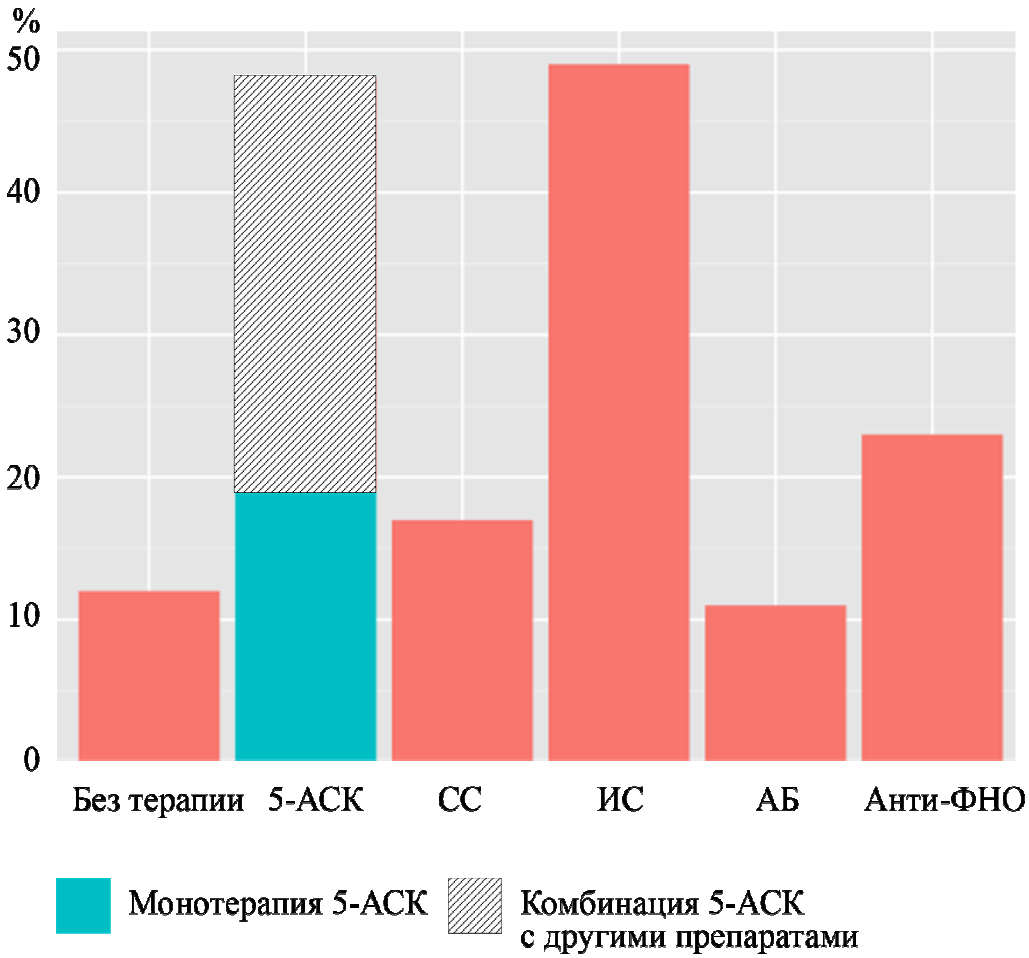


Рисунок 3.38. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при 3-м визите. СС — системные стероиды; ИС — иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат); АБ — антибактериальные препараты.

Частота назначения препаратов 5-АСК в ходе наблюдения составила 48 %, в качестве монотерапии —19 %. Достоверно реже препараты 5-АСК назначали больным с формой В2В3 (p = 0,0061, ОШ = 0,32, ДИ = 0,13…0,80). Большинству больных продолжали поддерживающее лечение 5-АСК, назначенное при 2-м визите (p = 0,0001, ОШ = 3,37, ДИ = 1,91…5,94). Его достоверно реже получали пациенты, которым назначали тиопурины при постановке диагноза и при 2-м визите (p = 0,0290, ОШ = 0,47, ДИ = 0,25…0,89 и p = 0,0088, ОШ = 0,46, ДИ = 0,26…0,80 соответственно). Только одному из 40 больных (2 %), получавших поддерживающее лечение препаратами 5-АСК, был назначен анти-ФНО-α-препарат по завершении периода наблюдения.

Лечение системными стероидами при 3-м визите получали 36 (17 %) больных, при этом повторное — 22 (10 %), в виде монотерапии — 2 (1 %) больных. Потребность в назначении системных стероидов при 3-м визите чаще ассоциировалось со статусом курильщика (p = 0,0227 ОШ = 2,7, ДИ = 1,3…5,7), полиморфизмом ATG16L1 (841*A/G) (7 из 19, p = 0,0171, ОШ = 4,1, ДИ = 1,3…13,1), а также неназначением тиопуринов при 2-м визите (p = 0,0442, ОШ = 0,41, ДИ = 0,18…0,92) (рисунок 3.39).

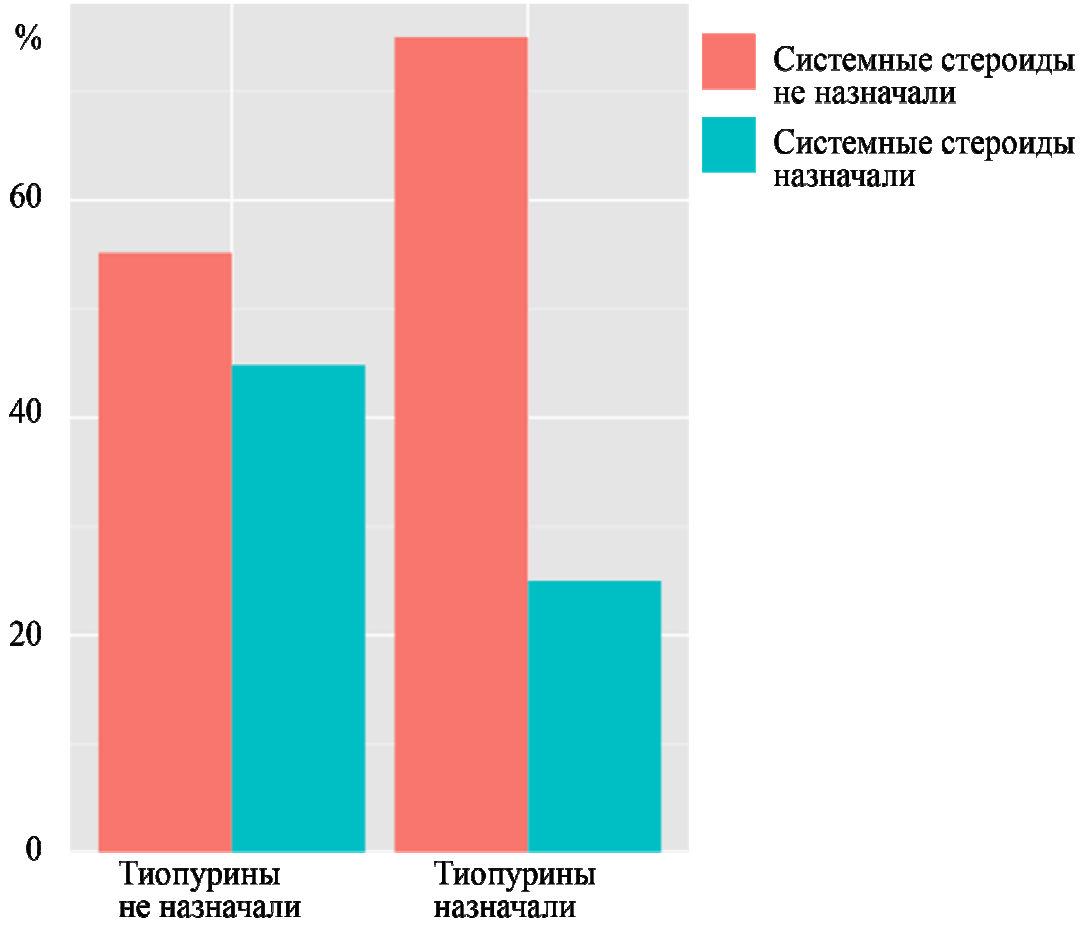


Рисунок 3.39. Назначение системных стероидов при 3-м визите в зависимости от назначения тиопуринов при 2-м визите.

Назначение системных стероидов при 3-м визите было связано с более высоким средним значением содержания лейкоцитов ($9{,}87\times10^9$/л и $6{,}61\times10^9$/л, p = 0,0001), палочкоядерных лейкоцитов (8,9 и 4,33 %,

p = 0,0011), концентрации ФК (755,56 и 210,12 мкг/г, p = 0,0137) и значением эндоскопического индекса SES-CD больше 6 баллов (p = 0,0136). Анализ клинических исходов при 4-м визите показал формирование стероидозависимости у 25 % больных (p < 0,0001, ОШ = 14,17, ДИ = 4,08…49,24), причем достоверно чаще у больных с формой В1 (p = 0,0010, ОШ = 11,1, ДИ = 2,6…56,1).

Мы установили, что в целом в ходе всего наблюдения у больных с воспалительной формой (В1) стероидозависимость развивалась реже на 17 % при комбинации системных стероидов с иммуносупрессорами, однако различие с группой больных с осложненной формой БК было статистически незначимым (p > 0,05). Непереносимость тиопуринов отмечена в 14 % случаев (p = 0,0317, ОШ = 4,52, ДИ = 1,30…15,72) и в 17 % случаев — неэффективность тиопуринов (p = 0,0011, ОШ = 8,50, ДИ = 2,26…31,93).

Прием системных стероидов при 3-м визите в целом был связан с повышением лабораторных показателей активности патологического процесса (p = 0,0446, ОШ = 2,8, ДИ = 1,1…7,1), прогрессированием по данным эндоскопии (p = 0,0006, ОШ = 5,8, ДИ = 2,1…15,7), потребностью в операции у 31 % больных (p = 0,0040, ОШ = 6,1, ДИ = 1,8…20,5) и экстренной госпитализации у 39 % (p = 0,0002, ОШ = 10,5, ДИ = 3,3…33,3), прогрессированием БК (p < 0,0001, ОШ = 14,17, ДИ = 4,08…49,24). Назначение системных стероидов при 3-м визите в рамках поддерживающего лечения привело к прогрессированию заболевания в целом у 36 % больных по завершении периода наблюдения (p = 0,0000, ОШ = 14,17, ДИ = 4,08…49,2) (рисунок 3.40).

Назначение системных стероидов при 3-м визите было связано с прогрессированием заболевания у 11 из 25 (44 %) больных с изначально неосложненной формой заболевания В1 (рисунок 3.41).

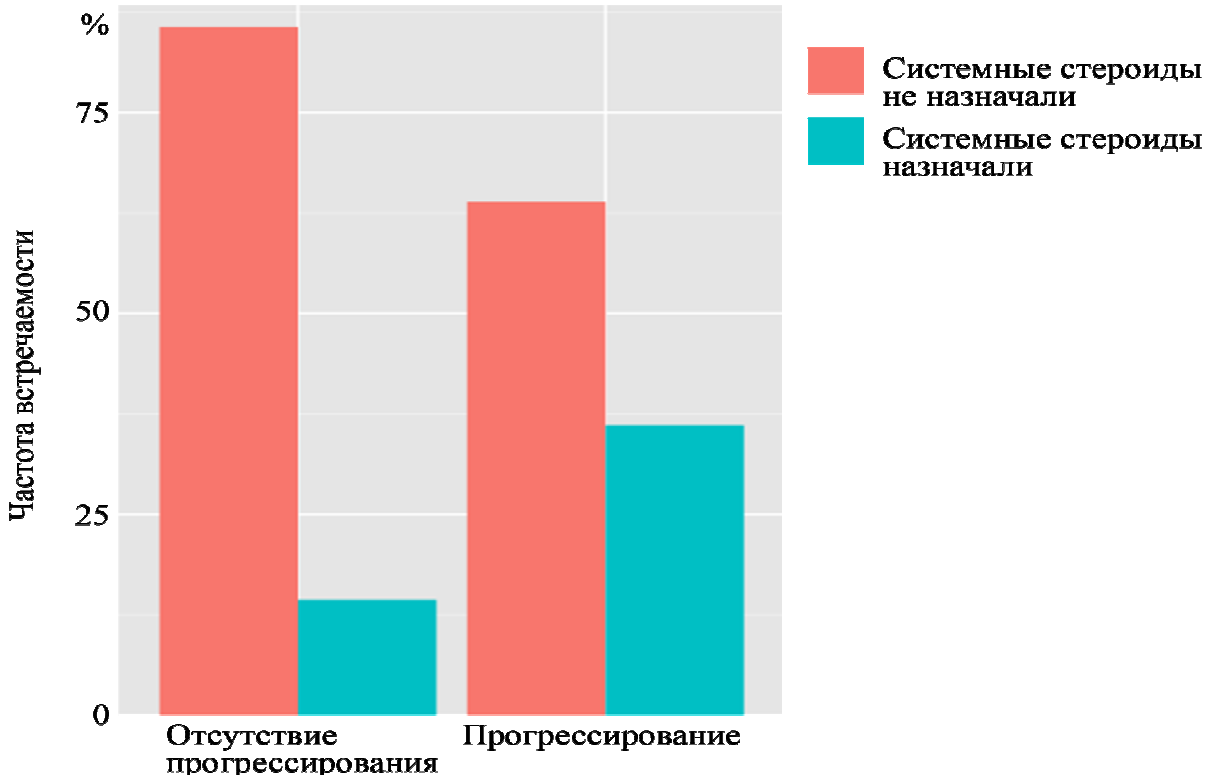


Рисунок 3.40. Назначение системных стероидов при 3-м визите и прогрессирование БК.

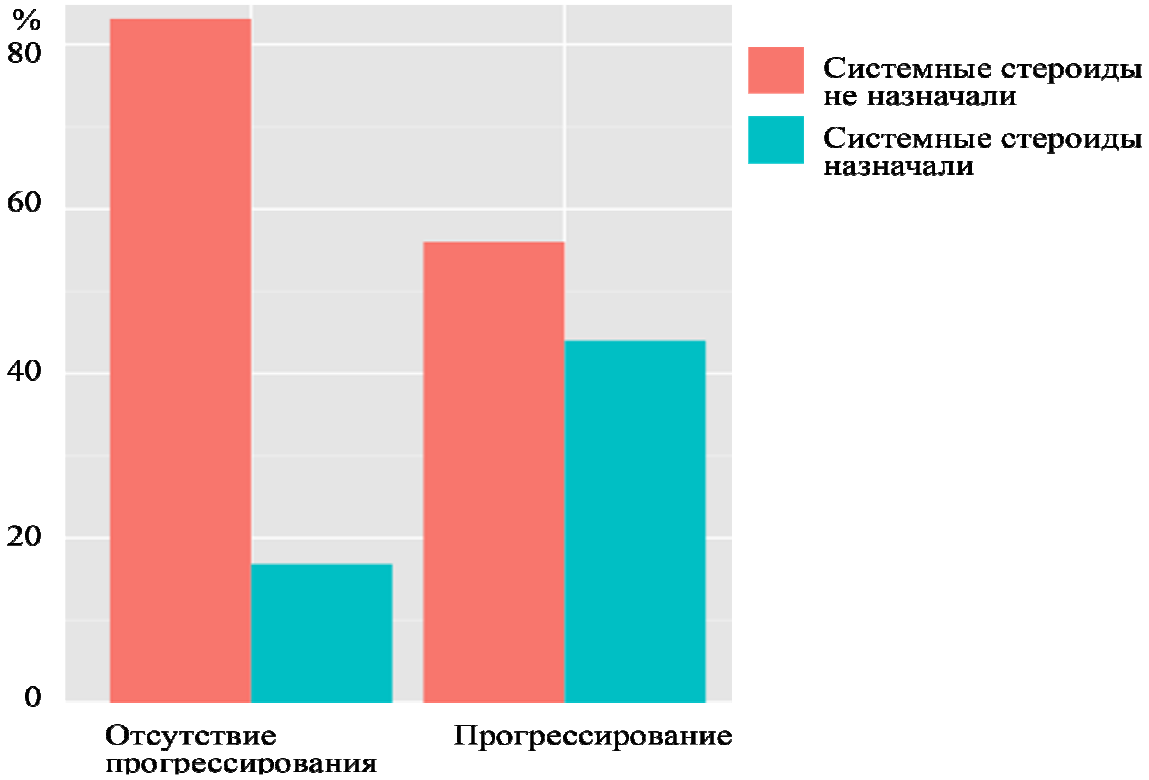


Рисунок 3.41. Прогрессирование БК при 4-м визите в зависимости от повторного назначения системных стероидов при 3-м визите.

Из них 6 (54 %) потребовалось хирургическое вмешательство при 4-м визите. В свою очередь, среди больных с осложненной формой заболевания, получавших системные стероиды при 3-м визите, достоверно чаще клиническое ухудшение наблюдалось при наличии стриктурирующей формы БК (p = 0,0106, ОШ = 5,6, ДИ = 1,2…29,5).

Частота назначения иммуносупрессоров в качестве поддерживающей терапии составила 49 %, что ассоциировалось с более младшим возрастом при постановке диагноза (38,21 и 42,94 года, p = 0,0269), меньшим средним сроком задержки диагноза (77,55 и 123,05 мес, p = 0,0065), перианальными поражениями (p = 0,0009, ОШ = 3,24, ДИ = 1,64…6,40) и глубокими язвами, выявляемыми при эндоскопии (p = 0,0221, ОШ = 2,70, ДИ = 1,21…6,02) при постановке диагноза. Кроме того, данное лечение при 3-м визите чаще получали больные с перианальными поражениями по завершении исследования (p = 0,0023, ОШ = 2,78, ДИ = 1,47…5,26). Проводимое лечение иммуносупрессорами при 3-м визите было связано с большей средней величиной СОЭ (21,98 и 14,88 мм/ч, p = 0,0034) и концентрацией ФК (407,21 и 183,23 мкг/г, p = 0,0124).

Анализ клинических исходов показал, что эндоскопическая ремиссия, определяемая SES-CD 6 баллов и меньше и отсутствием изъязвлений слизистой оболочки, достоверно чаще наблюдалась при поддерживающей терапии иммуносупресорами в комбинации с анти-ФНО-α-препаратами (p = 0,0084, ОШ = 3,52, ДИ = 1,42…8,73), тогда как монотерапия иммуносупрессорами не приводила к более частой эндоскопической ремиссии (p > 0,05). При этом отсутствовали достоверные различия в длительности приема иммуносупрессоров (p > 0,05).

Клинические исходы при 4-м визите у больных, получавших монотерапию иммуносупрессорами при 3-м визите, вне зависимости от формы заболевания, включали в себя более частую потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов. В свою очередь, у больных с осложненной формой заболевания, но не у больных с формой B1 (p > 0,05), достоверно реже возникала потреб-

ность в госпитализации (p = 0,0074, ОШ = 0,09, ДИ = 0,01…0,69) и хирургическом лечении (p = 0,0227, ОШ = 0,18, ДИ = 0,02…0,86). Потребность в усилении терапии метотрексатом составила 5 % (p = 0,0305, ОШ = 0,30, ДИ = 0,10…0,84). У 56 % больных продолжено прежнее лечение иммуносупрессорами (p < 0,0001, ОШ = 5,93, ДИ = 3,16…11,15). У 35 % больных, получавших поддерживающее лечение иммуносупрессорами и анти-ФНО-α-препаратом при 3-м визите, потребовалась оптимизация дозы анти-ФНО-α-препарата при 4-м визите (p = 0,0182, ОШ = 10,35, ДИ = 1,29…83,27). При этом в два раза чаще потребность в оптимизации дозы возникала у больных с изначально осложненной формой заболевания при постановке диагноза.

В качестве поддерживающей терапии антибактериальные препараты (метронидазол или ципрофлоксацин) получали 23 (11 %) больных в составе другой базисной терапии, достоверно чаще пациенты с перианальными поражениями (p = 0,0092, ОШ = 3,48, ДИ = 1,43…8,48). Анализ клинических исходов показал ассоциацию назначения антибактериальных препаратов при 3-м визите с потребностью в хирургическом лечении (p = 0,0424, ОШ = 3,12, ДИ = 1,16…8,39) и перианальными поражениями (p = 0,0344, ОШ = 2,81, ДИ = 1,16…6,80) при 4-м визите. В свою очередь, перианальные поражения при постановке диагноза являлись фактором риска потребности в назначении антибактериальных препаратов при последующих визитах (p = 0,0004, ОШ = 5,80, ДИ = 2,45…13,73).

Поддерживающая анти-ФНО-α-терапия при 3-м визите проводилась 48 (23 %) больным. Она ассоциировалась с более молодым средним возрастом на момент постановки диагноза (36,73 и 41,80 года, p = 0,0468) и более коротким периодом без диагноза (71,68 и 109,74 мес, p = 0,0120). Потребность в поддерживающей терапии анти-ФНО-α-препаратом ассоциировалась с формой B2B3 (p = 0,0345, ОШ = 2,4, ДИ = 1,1…5,9), локализацией L2 (p = 0,0432, ОШ = 2,14, ДИ = 1,08…4,23), перианальными поражениями (p = 0,0192, ОШ = 2,44, ДИ = 1,21…4,91) при включении в исследование и назначением

базисной терапии по поводу другого заболевания перед включением в исследование (p = 0,0381, ОШ = 2,78, ДИ = 1,15…6,75) (рисунок 3.42).

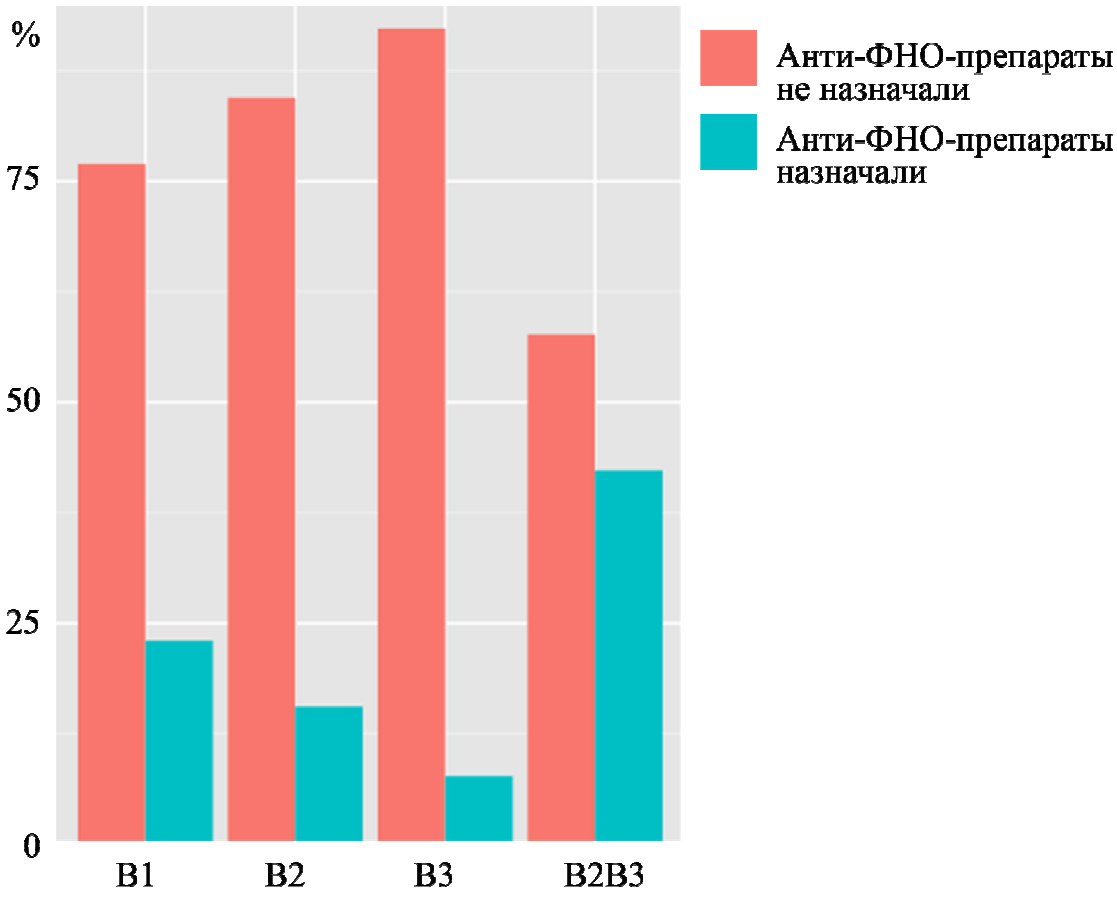


Рисунок 3.42. Форма БК при постановке диагноза и назначение поддерживающей анти-ФНО-α-терапии при 3-м визите.

Таким образом, форма B2B3 при постановке диагноза являлась фактором риска потребности в назначении анти-ФНО-α-препаратов в долгосрочной перспективе.

Достоверно чаще поддерживающая анти-ФНО-α-терапия проводилась при назначении системных стероидов и тиопуринов (p = 0,0111, ОШ = 2,44, ДИ = 1,27…4,71 и p = 0,0030, ОШ = 2,593, ДИ = 1,48…5,80 соответственно) при постановке диагноза, а также при 2-м визите (p = 0,0364, ОШ = 2,13, ДИ = 1,10…4,14 и p = 0,0004, ОШ = 3,45, ДИ = 1,76…6,77 соответственно) (рисунки 3.43 и 3.44).

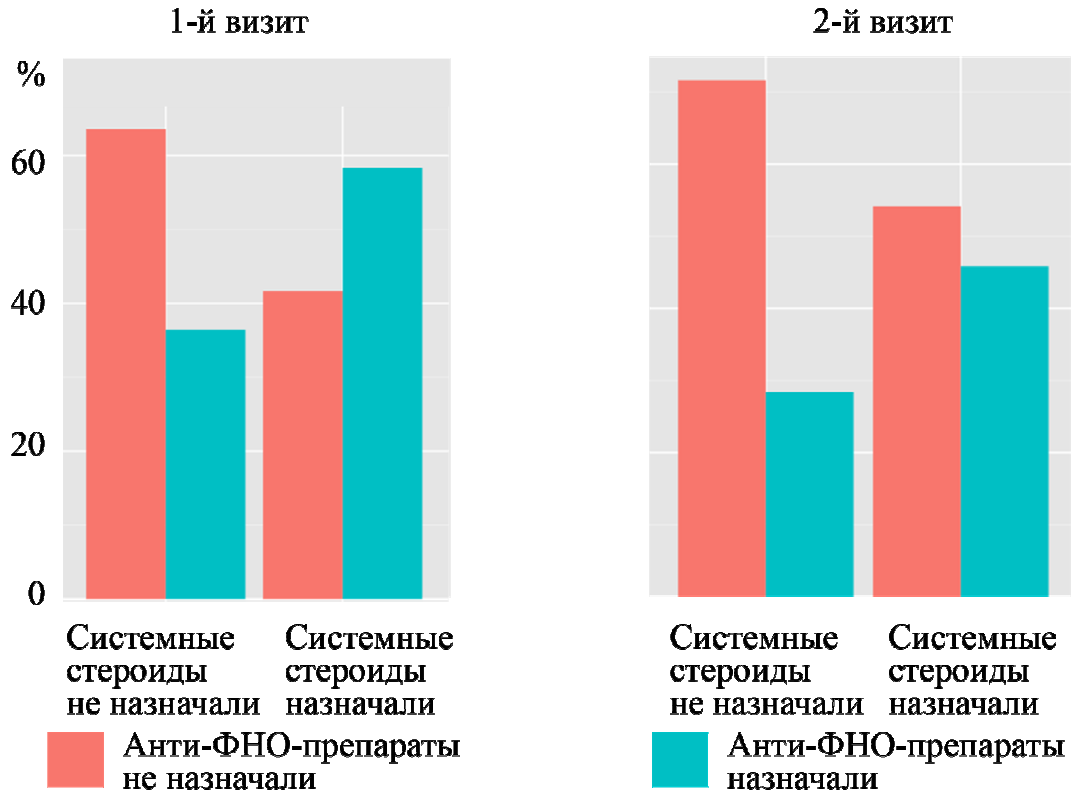


Рисунок 3.43. Назначение системных стероидов при 1-м и 2-м визитах и потребность в назначении анти-ФНО-α при 3-м визите.

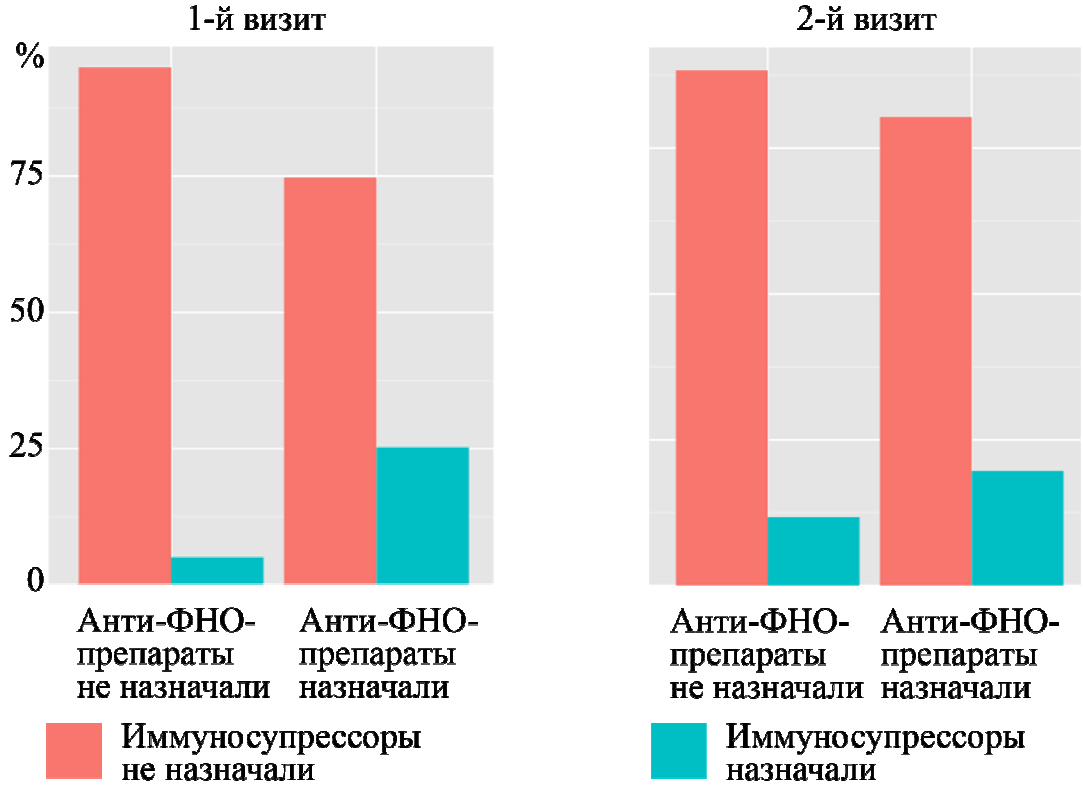


Рисунок 3.44. Назначение анти-ФНО-терапии при 3-м визите в зависимости от назначения иммуносупрессоров при 1-м и 2-м визитах.

Анализ клинических исходов при 4-м визите показал, что лечение анти-ФНО-α-препаратами в комбинации с иммуносупрессорами при 3-м визите у 23 % больных приводило к эндоскопической ремиссии, однако чаще у больных с воспалительной формой B1 (p = 0,0423, ОШ = 3,3, ДИ = 1,2…9,4), но не с осложненной формой (p > 0,05). Клиническая ремиссия по завершении исследования наблюдалась у 44 % больных, получавших анти-ФНО-α-терапию при 3-м визите.

У 10 из 42 (24 %) больных, получавших инфликсимаб, наблюдалась потребность в оптимизации дозы препарата по завершении исследования (p = 0,0001, ОШ = 45,97, ДИ = 5,76…366,79). Мы установили, что у больных с потребностью в оптимизации дозы препарата достоверно чаще наблюдалось нарушение режима введения препарата (p = 00104, ОШ = 8,31, ДИ = 1,33…94,29). Несмотря на то, что нарушение режима чаще имело место у больных, получавших комбинированную терапию с тиопуринами, чем анти-ФНО-α-монотерапию, достоверные отличия в потребности оптимизации дозы препарата у больных, получавших анти-ФНО-α-монотерапию и комбинированную терапию с иммуносупрессорами, не выявлены.

Поддерживающая анти-ФНО-α-терапия ассоциировалась с колитом Крона (p = 0,0476, ОШ = 2,20, ДИ = 1,07…4,52) и перианальными поражениями (p = 0,0168, ОШ = 2,41, ДИ = 1,22…4,77) по завершении периода наблюдения.

Анализировали назначения базисной терапии по завершении исследования и влияние ее на принятие терапевтических решений. Число больных, получающих базисные препараты при 4-м визите, представлено на рисунке 3.45.

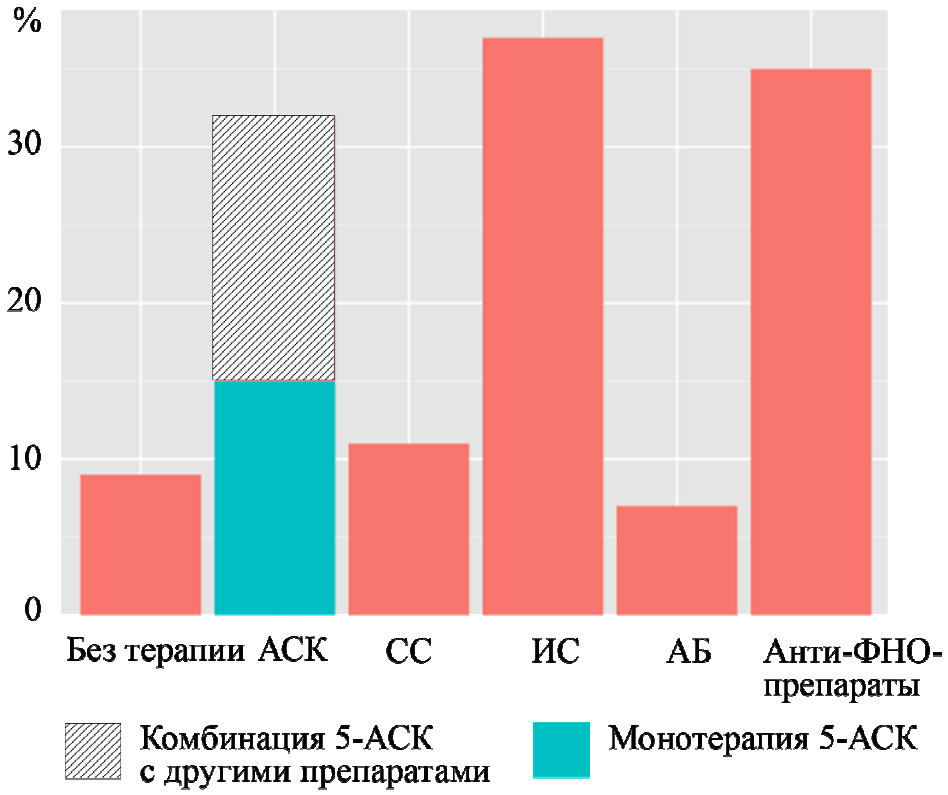


Рисунок 3.45. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при 4-м визите. СС — системные стероиды; ИС — иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат); АБ — антибактериальные препараты.

Препараты 5-АСК при 4-м визите получали 67 (32 %) больных, в качестве монотерапии — 15 %. Достоверно реже данные препараты назначали больным с локализацией L1 (p = 0,0330, ОШ = 0,45, ДИ = 0,22…0,90) и достоверно чаще больным с воспалительной формой (B1) при установлении диагноза (p = 0,0247, ОШ = 0,48, ДИ = 0,25…0,89) и завершении наблюдения (p = 0,0164, ОШ = 0,47, ДИ = 0,26…0,84). Препараты 5-АСК назначали больным, получавшим данное лечение при 2-м (p = 0,0043, ОШ = 2,48, ДИ = 1,36−4,51) и 3-м (p = 0,0000, ОШ = 5,31, ДИ = 2,78…10,14) визитах. Назначение препаратов 5-АСК при 4-м визите ассоциировалось с отсутствием ответа на терапию без клинического ухудшения (p = 0,0072, ОШ = 2,178, ДИ = 1,36…5,66) и отсутствием эндоскопической ремиссии (p = 0,0065, ОШ = 3,76, ДИ = 1,53…9,28).

Частота назначения системных стероидов при 4-м визите составила 11 % (24 пациента) и ассоциировалась с их назначением при 3-м визите (11 из 36, 30 %) (p = 0,0480, ОШ = 0,14, ДИ = 0,02…1,03). Более детальный анализ сроков назначения и отмены иммуносупрессоров при 3-м визите показал, что при потребности в системных стероидах при 4-м визите продолжительность приема иммуносупрессоров была достоверно меньше, чем при отсутствии такой потребности (p = 0,0160, 12,1 ± 5,0 мес и 27,0 ±2,3 мес соответственно).

Назначение системных стероидов было связано с лабораторными признаками активности БК — более низким средним содержанием гемоглобина (119,0 и 130,9 г/л, p = 0,0070), тромбоцитозом (397,87×10^9/л и 277,44×10^9/л, p = 0,0192), более высокой средней величиной СОЭ (29,79 мм/ч и 16,94 мм/ч, p = 0,0012), а также балльной оценкой SES-CD больше 6 (p = 0,0023). Показанием для назначения системных стероидов по завершении исследования было клиническое ухудшение (p < 0,0001, ОШ = 11,91, ДИ = 4,21…33,71), ухудшение в виде повышения лабораторных показателей активности заболевания (p < 0,0001, ОШ = 10,95, ДИ = 4,08…29,41), прогрессирование по данным эндоскопии, в том числе, послеоперационный рецидив (p = 0,0001, ОШ = 6,00, ДИ = 2,40…14,96). При этом чаще возникала потребность в усилении терапии иммуосупрессорами (p < 0,0001, ОШ = 8,70, ДИ = 3,16…23,95). Анализ клинических исходов показал связь потребности в назначении системных стероидов при 4-м визите с отсутствием эндоскопической ремиссии (p = 0,0037, ОШ = 70084, ДИ = 1,87…26,83), потребностью в экстренной госпитализации (p < 0,0001, ОШ = 7,02, ДИ = 2,78…17,75), пенетрирующей формой ВЗ (p = 0,0132, ОШ = 8,8, ДИ = 2,0…38,5) и в целом с осложненной формой БК (p = 0,0388, ОШ = 2,97, ДИ = 1,13…7,81) по завершении периода наблюдения. Достоверно чаще системные стероиды при 4-м визите назначали больным с прогрессированием БК (p = 0,0001, ОШ = 6,15, ДИ = 2,50…15,15).

Иммуносупрессоры при 4-м визите получали 78 (37 %) больных, преимущественно пациенты более молодого среднего возраста (31,90 и 38,65 года, p = 0,0012) и больные с перианальными поражениями (p = 0,0078, ОШ = 2,51, ДИ = 1,31…4,80) при постановке диагноза. Их назначение ассоциировалось с потребностью в системных стероидах в ходе наблюдения (p = 0,0021, ОШ = 3,31, ДИ = 1,58…6,95), а также ассоциировались с более высоким среднем значением содержания СРП при 4-м визите (26,23 и 7,96 мг/л, p = 0,0319). Иммуносупрессоры назначали чаще больным после операции (77 %), чем неоперированным больным (p = 0,0001, ОШ = 7,47, ДИ = 3,32…18,43), а также при потребности в экстренной госпитализации (p = 0,0049, ОШ = 3,22, ДИ = 1,47…7,07).

Потребность в назначении метотрексата была у 15 из 78 (19 %) больных, получавших при 4-м визите тиопурины (p = 0,0014, ОШ = 5,00, ДИ = 1,85…13,51), а потребность в назначении анти-ФНО-α-препарата у 19 из 78 (24 %) (p = 0,0086, ОШ = 2,95, ДИ = 1,36…6,38).

По завершении наблюдения достоверно чаще иммуносупрессоры назначали пациентам с формой B2B3 (p = 0,0018, ОШ = 3,5, ДИ = 1,6…7,5), с перианальными поражениями (p = 0,0421, ОШ = 1,99, ДИ = 1,07…3,70). Кроме того, потребность в назначении иммуносупрессоров ассоциировалась с хирургическим лечением за весь период наблюдения (p = 0,0027, ОШ = 2,51, ДИ = 1,40…4,49) и прогрессированием БК (p = 0,0005, ОШ = 3,75, ДИ = 1,80…7,80) (рисунок 3.46).

Антибактериальную терапию при 4-м визите назначали 14 (7 %) больным, в качестве монотерапии — 2 (1 %), чаще больным с перианальными поражениями при постановке диагноза (p = 0,0397, ОШ = 3,56, ДИ = 1,18…10,70), а также с потребностью в хирургическом лечении при 4-м визите (p = 0,0001, ОШ = 8,94, ДИ = 2,82…28,40).

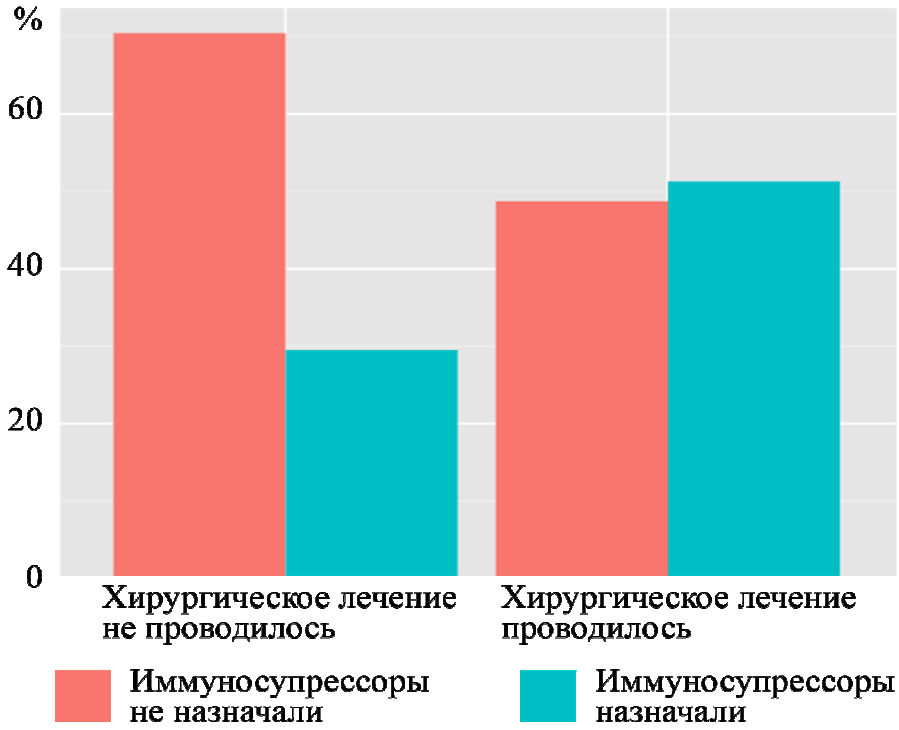


Рисунок 3.46. Хирургическое лечение за весь период наблюдения и потребность в назначении иммуносупрессоров при 4-м визите.

Анти-ФНО-α-препараты при 4-м визите назначали в 35 % случаев. Их назначение ассоциировалось с более молодым средним возрастом при постановке диагноза (32,64 и 38,04 года, p = 0,0145), меньшей задержкой диагноза (69,01 и 118,60 мес, p = 0,0009), перианальными поражениями (p = 0,0196, ОШ = 2,27, ДИ = 1,18…4,33), глубокими язвами (p = 0,0124, ОШ = 2,80, ДИ = 1,30…6,03) и рубцовыми изменениями (p = 0,0421, ОШ = 2,69, ДИ = 1,11…6,47) по данным эндоскопии, назначением системных стероидов (p = 0,0015, ОШ = 2,65, ДИ = 1,48…4,75) и тиопуринов (p = 0,0193, ОШ = 2,22, ДИ = 1,18…4,16) при постановке диагноза.

Назначение анти-ФНО-α-препаратов при 4-м визите потребовалось 2 из 29 (7 %) без назначения лечения при 1-м визите (p = 0,0012, ОШ = 0,11, ДИ = 0,03…0,49), 3 из 30 (10 %) без назначения лечения при 2-м визите (p = 0,0035, ОШ = 0,17, ДИ = 0,05…0,58) и 3 из 25 (12 %) — при 3-м визите (p = 0,0179, ОШ = 0,22, ДИ = 0,06…0,76). Кроме того, потребность в анти-ФНО-α-терапии при 4-м визите ассоциировалась с более частым назначением при 3-м визите системных стероидов (p = 0,0258, ОШ = 2,42, ДИ = 1,17…5,01),

поддерживающей терапией тиопуринами (p = 0,0069, ОШ = 2,30, ДИ = 1,29…4,09) и метотрексатом (p = 0,0386, ОШ = 9,78, ДИ = 1,12…85,38).

Назначение анти-ФНО-α-терапии при 4-м визите было связано с балльной оценкой эндоскопического индекса SES-CD больше 6 (p = 0,0494), хирургическим лечением (15 из 25 оперированных, т. е. 60 %, назначены анти-ФНО-препараты) (p = 0,0303, ОШ = 2,77, ДИ = 1,17…6,55), стероидозависимостью (9 из 13, т. е. 69 % больных со стероидозаисимостью) (p = 0,0188, ОШ = 4,57, ДИ = 1,36…15,39), неэффективностью тиопуринов (13%) (p = 0,0001, ОШ = 23,18, ДИ = 2,93…183,42), клиническим ухудшением (p = 0,0050, ОШ = 2,48, ДИ = 1,35…4,54), прогрессированием по данным эндоскопии (p = 0,0008, ОШ = 3,75, ДИ = 1,75…8,04) и МРЭ (p = 0,0002, ОШ = 4,67, ДИ = 2,05…10,63), что рассматривалось нами в качестве показаний для назначения препаратов этой группы. В свою очередь, анти-ФНО-α-препараты были назначены 19 из 30 больным (63 %) в качестве альтернативы хирургического лечения, т. е. достоверно чаще больным, в отношении которых ставился вопрос о хирургическом лечении (p = 0,0011, ОШ = 3,93, ДИ = 1,75..8,80), а также больным с потребностью в экстренной госпитализации (p = 0,0074, ОШ = 3,04, ДИ = 1,39…6,64) при 4-м визите (рисунок 3.47).

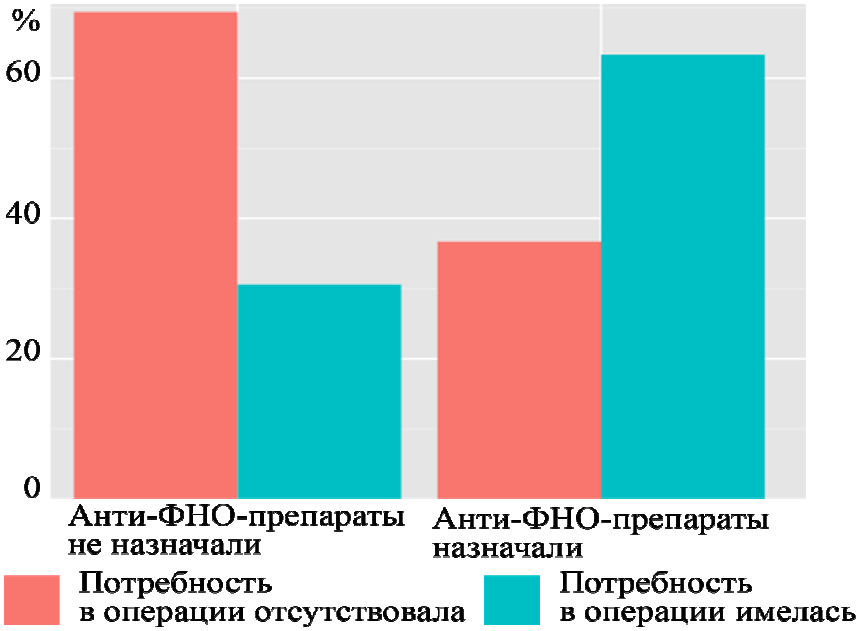


Рисунок 3.47. Частота назначения анти-ФНО-α-препаратов в качестве альтернативы хирургического лечения.

Достоверно реже анти-ФНО-α-препараты назначали больным с локализацией L1 (p = 0,0250, ОШ = 0,43, ДИ = 0,21..0,87), а достоверно чаще больным с илеоколитом (p = 0,0095, ОШ = 2,23, ДИ = 1,25…3,97), перианальными поражениями (p = 0,0372, ОШ = 2,03, ДИ = 1,09…3,79) и прогрессированием БК (p = 0,0023, ОШ = 3,17, ДИ = 1,54…6,53) по завершении наблюдения.

3.12. Результаты определения показаний к хирургическому лечению болезни Крона

При анализе показаний к хирургическому лечению для сравнения мы выделили две подгруппы больных — подвергавшиеся операции и без хирургического вмешательства. Чаще потребность в хирургическом лечении при постановке диагноза возникала у больных с осложнениями БК (таблица 3.25).

Таблица 3.25.— Осложнения при постановке диагноза и потребность в хирургическом лечении при постановке диагноза (операции при 1-м визите, n = 45)

Осложнения	χ^2	p	Отношение шансов (ДИ)
Воспалительный инфильтрат в брюшной полости	20,49	< 0,0001	6,45 (2,80–14,83)
Абсцесс в брюшной полости	11,06	< 0,0009	12,33 (2,44–64,51)
Стриктура кишки	20,91	< 0,0001	5,01 (2,66–10,84)
Кишечная непроходимость	65,89	< 0,0001	45,78 (13,09–170,52)

Кроме того, отсутствие ответа на индукционную терапию при 2-м визите, чаще всего наблюдаемое у больных с осложнениями БК при установлении диагноза, также являлось показанием к хирургическому лечению (таблица 3.26).

Тяжесть эндоскопических поражений при постановке диагноза, оцениваемая SES-CD, не коррелировала с потребностью в хирургическом лечении (t-test = 0,032). С помощью точного теста Фишера установлены МРЭ-признаки у больных с потребностью в хирургическом лечении при всех визитах (таблица 3.27).

Таблица 3.26.— Осложнения при постановке диагноза (1-й визит) и потребность в хирургическом лечении при 2-м визите (n = 17)

Осложнения	χ^2	p	ОШ (ДИ)
Воспалительный инфильтрат в брюшной полости	8,46	0,0036	5,17 (1,78–15,03)
Абсцесс	15,34	0,0001	17,11 (3,58–87,84)
Свищи межкишечные	5,23	0,0222	7,18 (1,58–33,90)
Кишечная непроходимость	5,21	0,0225	4,47 (1,39–14,41)

Таблица 3.27.— МРЭ-признаки и потребность в хирургическом лечении

Показатель	p	ОШ (ДИ)
1-й визит		
Поражение тощей кишки	0,0279	12,0 (1,08–133,60)
Расширение просвета в терминальном отделе подвздошной кишки больше 45 мм	0,0037	18,67 (1,76–198,10)
3-й визит		
Усиление сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ от всех слоев стенки и прилежащей клетчатки	0,0190	22,02 (2,12–307,27)
Деформация купола слепой кишки	0,0225	14,47 (0,98–859,29)
Инфильтрация клетчатки в паракишечном пространстве	0,0225	14,47 (0,98–859,29)
Свищи тонко-тонкокишечные	0,0132	29,12 (2,27–602,68)
Инфильтрат в илеоцекальной области	0,0097	22,02 (2,12–307,27)
Утолщение стенки терминального отдела подвздошной и слепой кишки	0,0410	22,02 (2,12–307,27)
Усиление сигнала от всех слоев стенки кишки в терминальном отделе подвздошной кишки на Т2-ВИ	0,0101	25,50 (2,12–307,26)
Неровность внутреннего контура подвздошной и слепой кишки за счет глубоких язв	0,0147	19,80 (1,71–229,64)
Деформация купола слепой кишки	0,0225	16,00 (1,41–180,89)
Инфильтрация паракишечной клетчатки в межкишечном пространстве	0,0230	16,00 (1,41–180,89)
Свищи тонко-тонкокишечные	0,0132	29,12 (2,27–602,68)
Инфильтрат в илеоцекальной области, включающий в себя терминальный отдел подвздошной, слепую кишку и петли подвздошной кишки	0,0097	22,02 (2,12–307,27)

Продолжение таблицы 3.27

Показатель	p	ОШ (ДИ)
Увеличение всех групп лимфатических узлов	0,0238	18,00 (1,60–202,95)
Утолщение стенки восходящей ободочной кишки до 6–8 мм	0,0461	11,67 (1,18–114,90)
Увеличение параколитических лимфатических узлов восходящей ободочной кишки	0,0461	11,67 (1,18–114,90)
Постконтрастное усиление интенсивности сигнала от параколитических лимфатических узлов восходящей ободочной кишки выше интенсивности сигнала от кровеносного сосуда	0,0461	11,67 (1,18–114,90)
Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ от параколитических лимфатических узлов восходящей ободочной кишки с коэффициентом диффузии 800	0,0461	11,67 (1,18–114,90)
4-й визит		
Неровность внутреннего контура кишки за счет формирования глубоких язв	0,0357	6,86 (1,58–29,71)
Расширение просвета кишки до 30−45 мм	0,0040	21,43 (2,15–213,57)
Деформация илеоцекального клапана	0,0074	15,00 (2,42–93,01)
Утолщение стенки до 10–12 мм в терминальном отделе подвздошной кишки и слепой кишки	0,0098	10,28 (2,17–48,67)
Неровность внутреннего контура терминального отдела подвздошной кишки и слепой кишки за счет формирования поверхностных и глубоких щелевидных язв	0,0059	13,07 (2,50–68,29
Неровность наружного контура за счет трансмурального поражения стенки подвздошной кишки в терминальном отделе и недифференцируемость наружного контура на фоне изменений в прилежащих тканях	0,0378	5,83 (1,36–24,94)
Сужение просвета подвздошной кишки в терминальном отделе меньше 8 мм	0,002	13,50 (2,74–66,51)
Расширение просвета подвздошной кишки в терминальном отделе до 30−45 мм	0,0197	15,00 (1,46–153,55)
Ограничение подвижности подвздошной кишки в терминальном отделе	0,0328	5,48 (1,36–24,39)
Деформация илеоцекального клапана	0,0074	17,40 (2,71–111,84)
Локальное усиление кровотока в дистальных сосудах брыжейки в терминальном отделе подвздошной кишки	0,0335	5,83 (1,36–24,94)

Окончание таблицы 3.27

Показатель	p	ОШ (ДИ)
Увеличение всех групп лимфатических узлов	0,0290	9,33 (1,80–48,24)
Усиление интенсивности сигнала от лимфатических узлов при внутривенном введении парамагнетика выше интенсивности сигнала от кровеносного сосуда	0,0216	7,33 (1,60–33,51)
Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ от лимфатических узлов с коэффициентом диффузии 800	0,0216	7,33 (1,60–33,51)

В последующем данные МРЭ-признаки использовали для установления независимых переменных при построении модели прогноза.

Таким образом, определены абсолютные показания к хирургическому лечению, которые включают в себя осложнения БК в виде воспалительного инфильтрата, абсцесса, кишечной непроходимости и межкишечных свищей. Учитывая ответ на медикаментозную терапию у ряда больных со стриктурирующими осложнениями, стриктуры мы считаем относительными показаниями к хирургическому лечению при постановке диагноза. Установлены МРЭ-признаки, которые можно рассматривать в качестве предикторов потребности в хирургическом лечении.

3.13. Прогнозирование течения болезни Крона

3.13.1. Прогнозирование клинических исходов

Не выявлено достоверных различий частоты клинических исходов по завершении 5-летнего наблюдения в зависимости от формы БК (таблица 3.28).

Произведена ретроспективная оценка факторов риска благоприятных клинических исходов по завершении периода наблюдения.

Таблица 3.28.— Долгосрочные клинические исходы форм БК

Исходы	Группы									
	B1 n=126		B2 n=45		B3 n=13		B2B3 n=26		Перианальные поражения n= 50	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Клиническая ремиссия	46	36	17	38	3	23	13	50	15	30
Лабораторная ремиссия	27	21	9	20	1	8	9	35	11	22
Эндоскопическая ремиссия	18	14	4	9	1	8	4	15	6	12
МРЭ-ремиссия	3	2	2	4	0	0	2	8	2	4
Стероидозависимость	12	9	1	2	0	0	0	0	4	8
Непереносимость тиопуринов	9	7	2	4	0	0	0	0	1	2
Неэффективность тиопуринов	6	5	2	4	1	8	1	4	4	8
Отсутствие ответа на терапию без ухудшения	31	25	5	11	1	8	2	8	9	18
Клиническое ухудшение	40	32	12	27	7	54	5	19	16	32
Повышение лабораторных показателей активности патологического процесса	33	26	12	27	7	54	6	23	13	10
Ухудшение по данным эндоскопии	23	18	4	9	3	23	4	15	5	10
Ухудшение по данным МРЭ	14	11	8	18	3	23	5	19	8	16
Потребность в иммуносупрессорах	8	6	9	20	3	23	1	4	6	12
Потребность в анти-ФНО-препаратах	15	12	9	20	4	31	4	15	7	14
Потребность в усилении терапии	18	14	3	7	0	0	1	4	6	12
Потребность в операции	13	10	8	18	4	31	5	19	12	24
Потребность в экстренной госпитализации	16	13	8	18	5	38	2	8	9	18

3.13.1.1. Прогнозирование развития благоприятных клинических исходов

Клиническая ремиссия при 4-м визите, которая определялась отсутствием у больного клинических симптомов заболевания, наблюдалась у 79 (38 %) больных. Достоверно реже клиническая ремиссия наблюдалась у продолжающих курить больных (p = 0,0237, ОШ = 0,46, ДИ = 0,24…0,88). Установлена ассоциация между достижением клинической ремиссии и отрицательным статусом ASCA-IgG (p = 0,0006, ОШ = 0,16, ДИ = 0,06…0,47), а также отсутствием изменений на слизистой оболочке по данным ВЭГДС (p = 0,0422, ОШ = 1,87, ДИ = 1,06…3,29) и отсутствием афтозных язв по данным ВИКС (p = 0,0034, ОШ = 0,36, ДИ = 0,19…0,70).

Лабораторная ремиссия при 4-м визите наблюдалась у 46 (22 %) больных и была связана с менее коротким периодом задержки диагноза (71,57 и 109,3 мес, p = 0,0389) и меньшей в целом длительностью болезни (117,2 и 163,6 мес, p = 0,0195), а также отсутствием тромбоцитоза (p = 0,0223, ОШ = 2,91, ДИ = 1,24…6,81) и повышения содержания СРП (0,67 и 8,29 мг/л, p = 0,0094). Кроме того, она ассоциировалась с отрицательным статусом ASCA-IgG (p = 0,0155, ОШ = 0,20, ДИ = 0,04…0,75), отсутствием изменений по данным ВЭГДС (p = 0,0065, ОШ = 2,71, ДИ = 1,36…5,39), а также афтозных язв по данным ВИКС (p = 0,0399, ОШ = 0,41, ДИ = 0,19…0,91).

Эндоскопическая ремиссия, определяемая SES-CD 6 баллов и меньше и отсутствием изъязвлений, установлена у 11 (5 %) больных. Она ассоциировалась с меньшим средним временем задержки диагноза (55,4 мес и 107,8 мес, p = 0,0068) и меньшей в целом средней длительностью заболевания (100,8 мес и 161,2 мес, p = 0,0045). С ней ассоциировалось наличие полиморфизма гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp) (p = 0,0075, ОШ = 13,78, ДИ = 1,37…187,81).

Для выявления предикторов развития благоприятных клинических симптомов у исследуемых групп больных, для построения регрессионных уравнений использовались 297 переменных, соответствующих признакам № 1−297 в приложе-

нии. Для индикации предикторных переменных проводился одномерный анализ методом логистической регрессии, с уровнем альфа 0,1. В результате анализа выявлены предикторы благоприятных клинических исходов (таблица 3.29).

Таблица 3.29.— Предикторы благоприятных клинических исходов

Переменная	Коэффициент детерминации, β ± СО	Критерий Вальда χ^2	p	ОШ (ДИ)
Клиническая ремиссия				
Курение	–0,69±0,34	–2,01	< 0,05	0,46 (0,24−0,88)
Отсутствие гематохезии в анамнезе (примесь крови)	0,69±0,31	2,21	< 0,05	2,05 (1,06−3,96)
ASCA-IgG⁻*	1,81±0,53	3,39	< 0,001	6,10 (2,14−17,34)
Норма при ВЭГДС (1-й визит)*	0,62±0,29	2,16	< 0,05	1,87 (1,06−3,29)
Отсутствие афтозных язв (1-й визит)*	1,02±0,34	3,04	< 0,01	0,36 (0,19−0,70)
Лабораторная ремиссия				
Тромбоцитоз*	1,07±0,43	2,46	< 0,05	2,91 (1,24−6,81)
ASCA-IgG⁻	–1,60±0,65	–2,47	< 0,05	0,20 (0,04−0,75)
Норма при ВЭГДС (1-й визит)*	0,99±0,35	2,83	< 0,01	2,71 (1,36−5,39
Отсутствие афтозных язв (1-й визит)*	–0,89±0,40	–2,20	< 0,05	0,41 (0,19−0,91)
Эндоскопическая ремиссия				
Время задержки диагноза*	–0,006±0,003	–2,00	< 0,05	0,99 (0,98−0,99)
Длительность заболевания	–0,005±0,003	–2,16	< 0,05	0,99 (0,98−0,99)
Полиморфизм Arg702Trp*	2,68±0,98	2,72	< 0,05	13,78 (1,37−187,81)

*Независимые предикторы.

В дальнейшем для построения моделей прогноза применялась множественная иерархическая регрессия с прямым пошаговым отбором переменных. Все предикторные переменные в уравнении множественной регрессии проходили проверку на коллинеарность и взаимодействие. В качестве сравнительной меры для оценки качества моделей использовался информационный критерий Акаике. В результате выявлены независимые предикторы благоприятных клинических исходов (таблица 3.30).

Таблица 3.30.— Независимые предикторы благоприятных клинических исходов

Переменная	Коэффициент детерминации, β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Клиническая ремиссия			
Свободный член регрессионного уравнения	–3,11±0,74	—	—
Отсутствие ASCA-IgG	1,97±0,61	3,23	7,20 (2,38−27,43)
Норма при ВЭГДС (1-й визит)	0,84±0,46	1,81	2,31 (0,95−5,84)
Отсутствие афтозных язв (1-й визит)*	1,07±0,48	2,24	2,93 (1,17−7,81)
Лабораторная ремиссия			
Свободный член регрессионного уравнения	–2,62±0,47	—	—
Тромбоцитоз (1-й визит)*	1,11±0,49	2,29	3,05 (1,15−7,98)
Норма при ВЭГДС (1-й визит)	1,11±0,41	2,72	3,03 (1,40−7,00)
Отсутствие афтозных язв (1-й визит)	1,11±0,49	2,28	2,35 (1,06−5,58)
Эндоскопическая ремиссия			
Свободный член регрессионного уравнения	–1,23±0,49	—	—
Время задержки диагноза, абс.	–0,02±0,01	–1,93	0,98 (0,96−0,99)
Полиморфизм Arg702Trp	2,25±1,06	2,13	9,51 (1,23−95,04)

На основании выявленных предикторов (таблица 3.29) была создана прогностическая модель клинико-эндоскопической ремиссии по завершении 5-летнего наблюдения (таблица 3.31).

$$y = \exp(-1{,}36-0{,}02A+2{,}41B)/(1+\exp(-1{,}36-0{,}02A+2{,}41B)),$$

где A — время задержки диагноза, мес;

B — полиморфизм Arg702Trp (0 — нет, 1 —есть).

При значении y > 0,5 прогнозируется данный благоприятный исход.

Таблица 3.31.— Независимые предикторы клинико-эндоскопической ремиссии

Переменная	Коэффициент детерминации, β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Свободный член регрессионного уравнения	–1,36±0,52	—	—
Время задержки диагноза, абс.	–0,02±0,01	–1,97	0,98 (0,95−0,99)
Полиморфизм Arg702Trp	2,41±1,07	2,25	11,13 (1,41−115,04)

Были получены следующие операционные характеристики созданной модели:

— чувствительность — 80 %,

— специфичность — 80 %,

— диагностическая точность — 80 %.

Для оценки качества построенной модели использовался также ROC-анализ, при этом AUC = 0,82 (рисунок 3.48).

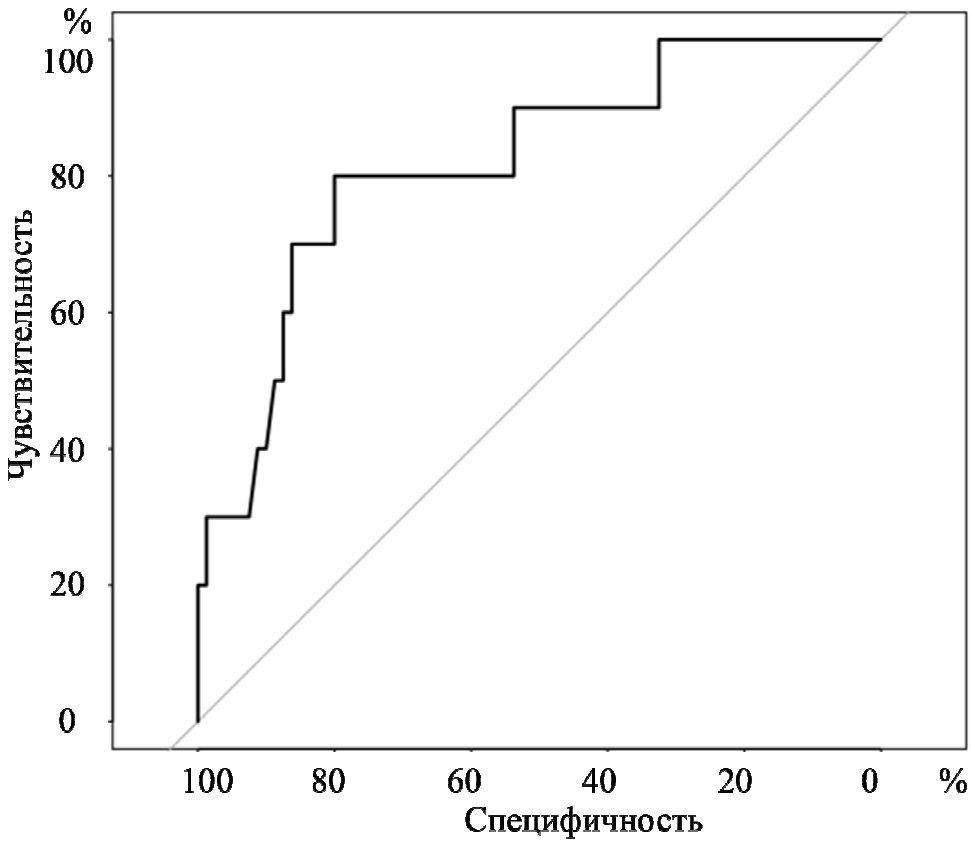


Рисунок 3.48. Характеристика модели клинико-эндоскопической ремиссии по завершении 5-летнего наблюдения.

3.13.1.2. Прогнозирование развития неблагоприятных клинических исходов

Неблагоприятные исходы по завершении наблюдения встречались у 46 % больных, причем, у некоторых пациентов имелись несколько вариантов исходов. Для выявления предикторов неблагоприятных клинических исходов при построении регрессионных уравнений использовались признаки № 1−297, указанные в приложении (всего 297 признаков).

Фактором риска отсутствия эндоскопической ремиссии, которое установлено у 20 % больных, являлись афтозные язвы, выявляемые при ВИКС при постановке диагноза (p = 0,0289, ОШ = 3,11, ДИ = 1,22…7,94).

Потребность в оперативном лечении в целом по завершении исследования возникла у 30 (14 %) больных. Факторами риска являлись более короткий период без диагноза (72,16 и 105,81 мес, p = 0,0411), более молодой воз-

раст на момент установления диагноза (29,71 и 37,2 года, p = 0,0058), верификация диагноза с помощью МРЭ (p = 0,0343, ОШ = 0,13, ДИ = 0,01…0,81), интраоперационный диагноз БК (p = 0,0095, ОШ = 3,41, ДИ = 1,42…8,20), пенетрирующие осложнения в анамнезе (p = 0,0234, ОШ = 3,27, ДИ = 1,27…8,42), перианальная БК (p = 0,0437, ОШ = 2,49, ДИ = 1,10…5,62), изменения слизистой оболочки, выявляемые при ВЭГДС (p = 0,0244, ОШ = 18,14, ДИ = 0,91…1099,44), свищевая форма БК (p = 0,0137, ОШ = 18.9, 95%ДИ = 1,15…1016,4), полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) (p > 0,05), хирургическое вмешательство в виде дренирования абсцесса (p = 0,0152, ОШ = 6,67, ДИ = 1,17…38,16).

Потребность в экстренной госпитализации возникла у 31 (14 %) по завершении наблюдения. Фактором риска был полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) (1) (p < 0.05, ОШ = 12,83, ДИ = 1,96…255,17).

Выявленные предикторы неблагоприятных клинических исходов представлены в таблице 3.32.

Таблица 3.32.— Предикторы неблагоприятных клинических исходов при 4-м визите

Переменная	Коэффициент детерминации, β±СО	Критерий Вальда χ^2	p	ОШ (ДИ)
Стероидозависимость (6 %)				
Гематохезия*	1,39±0,59	2,35	< 0,05	4,03 (1,26−12,84)
Активность по Харви — Брэдшоу	0,11±0.06	1,94	> 0,05	1,12 (0,99−1,25)
Неэффективность тиопуринов				
ASCA-IgG (+)*	2,83±1,10	2,57	< 0,05	16,46 (1,88−784,68)
Свищи, выявленные при эндоскопии*	2,63±0,80	3,27	< 0,01	13,40 (1,81−81,23)

Продолжение таблицы 3.32

Переменная	Коэффициент детерминации, β±СО	Критерий Вальда χ^2	p	ОШ (ДИ)
Клиническое ухудшение (19 %)				
Возраст дебюта	–0,02±0,01	-1,98	< 0,05	0,98 (0,96−0,99)
Возраст постановки диагноза*	–0,03±0,01	-2,66	< 0,01	0,97 (0,95−0,99)
ASCA-IgG (+)	1,07±0,44	2,44	< 0,05	2,93 (1,23−6,94)
Изменения при ВЭГДС*	0,94±0,31	2,98	< 0,01	2,55 (1,39−4,79)
Резекция проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки*	1,62±0,63	2,57	< 0,05	5,03 (1,29−23,74)
Повышение лабораторных показателей активности БК (28 %)				
Возраст дебюта заболевания	–0,02±0.01	–2,26	< 0,05	0,97 (0,95−0,99)
Анемия в анамнезе	0,99±0,32	3,09	< 0,01	2,70 (1,44−5,08)
Ухудшение по данным эндоскопии (16 %)				
Отсутствие абдоминальных болей в анамнезе*	1,08±0,38	2,82	< 0,01	2,94 (1,39−6,31)
Содержание гемоглобина (абс.)*	–0,02±0,01	–2,00	< 0,05	0,98 (0,95−0,99)
$pANCA^+$	2,68±0,98	2,72	< 0,01	13,78 (1,37−187,81)
Изменения при ВЭГДС*	0,97±0,40	2,38	< 0,05	2,63 (1,22−6,06)
Ухудшение по данным МРЭ (14 %)				
Пальпируемый инфильтрат в брюшной полости	1,35±0,52	2,63	< 0,01	3,91 (1,41−10,81)
Содержание тромбоцитов (абс.)*	0,003±0,001	2,52	< 0,05	1,0007 (1,0003−1,0059)
Изменения при ВЭГДС*	1,30±0,46	2,85	< 0,05	3,67 (1,57−9,65)

Продолжение таблицы 3.32

Переменная	Коэффициент детерминации, β±СО	Критерий Вальда χ^2	p	ОШ (ДИ)
Полиморфизм Leu1007fsinsC (1)	1,81±0,72	2,52	< 0,05	6,10 (1,46−25,97)
Полиморфизм Leu1007fsinsC (2)	2,50±0,78	3,19	< 0,01	12,20 (2,64−60,90)
Резекция илеоцекального угла	1,60±0,62	2,56	< 0,05	4,94 (1,46−16,77)
Потребность в иммуносупрессорах (10 %)				
Интраоперационный диагноз	1,14±0,51	2,24	< 0,05	3,13 (1,16−8,50)
Фульминантный дебют	1,22±0,48	2,53	< 0,05	3,38 (1,31−8,65)
Полиморфизм JAK2 (1358*C/A) (1)	–2,12±0,89	–2,41	< 0,05	0,12 (0,02−0,59)
Полиморфизм JAK2 (1358*C/A) (2)	–2,00±0,88	–2,28	< 0,05	0,13 (0,02−0,67)
Потребность в анти-ФНО-α-препаратах (10 %)				
Интраоперационный диагноз	1,12±0,44	2,53	< 0,05	3,06 (1,29−7,29),
Аппендэктомия в анамнезе	1,27±0.51	2,46	< 0,05	3,55 (1,29−9,76)
Свищи*	1,37±0,61	2,26	< 0,05	3,94 (1,20−12,92)
Полиморфизм Leu1007fsinsC (2)	1,84±0,73	2,54	< 0,05	6,33 (1,50−27,47)
Хирургическое лечение	0,97±0,41	2,35	< 0,05	2,63 (1,15−5,88)
Резекция проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки*	1,89±0,61	3,07	< 0,01	6,62 (1,98−22,06)
Потребность в усилении терапии (10 %)				
ВКП со стороны глаз*	2,93±1,25	2,35	< 0,05	18,14 (0,91−1099,44)

Окончание таблицы 3.32

Переменная	Коэффициент детерминации, β±СО	Критерий Вальда χ^2	p	ОШ (ДИ)
Изменения при ВЭГДС*	1,29±0,53	2,43	< 0,05	3,62 (1,37−11,39)
Потребность в хирургическом лечении (14 %)				
Возраст постановки диагноза*	–0,04±0,01	–2,42	< 0,05	0,96 (0,93−0,99)
Интраоперационный диагноз	1,23±0,45	2,75	< 0,01	3,41, (1,42−8,20)
Перианальная БК*	0,91±0,41	2,20	< 0,05	2,49 (1,10−5,62)
Изменения при ВЭГДС*	1,52±0,48	3,16	< 0,01	4,57 (1,89−12,82)
Дренирование абсцесса	1,91±0,74	2,59	< 0,01	6,67 (1,17−38,16)
Потребность в экстренной госпитализации (14 %)				
Полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) (1)*	2,55±1,13	2,26	< 0,05	12,83 (1,96−255,17)

*Независимый предиктор.

После исключения зависимых переменных были получены статистические характеристики независимых предикторов, в дальнейшем используемые при построении прогностических моделей (таблица 3.33).

Таблица 3.33.— Независимые предикторы неблагоприятных клинических исходов

Переменная	Коэффициент детерминации β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Стероидозависимость			
Свободный член регрессионного уравнения	–3,34±0,45	—	—
Гематохезия	1,39±0,59	2,35	4,03 (1,26−12,84)

Продолжение таблицы3.33

Переменная	Коэффициент детерминации β ± СО	Критерий Вальда χ2	ОШ (ДИ)
Неэффективность тиопуринов			
Свободный член регрессионного уравнения	–5,20±1,25	—	—
ASCA IgG^+	3,17±1,28	2,47	23,93 (2.98−700.09)
Свищи при эндоскопии	3,45±1.25	2,75	31,44 (3,25−710,62)
Клиническое ухудшение			
Свободный член регрессионного уравнения	–0,44±0,45	—	—
Возраст постановки диагноза	–0,027±0,011	–2.46	0,97 (0,95−0,99)
Изменения при ВЭГДС	0,86±0,32	2,66	2,37 (1,27−4,54)
Резекция проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки	1,54±0,66	2,35	4,68 (1,35−18,93)
Повышение лабораторных показателей активности БК			
Свободный член регрессионного уравнения	–0,22±0,44	—	—
Анемия в анамнезе	0,92±0,33	2,78	2,50 (1,31−4,79)
Возраст дебюта	–0,03±0,01	–2,67	0,97 (0,95−0,99)
Ухудшение по данным эндоскопии			
Свободный член регрессионного уравнения	0,42±1,42	—	—
Содержание гемоглобина (абс.)	–0,03±0,01	–2,50	0,97 (0,94−0,99)
Отсутствие абдоминальных болей в анамнезе	1,65±0,53	3,12	5,21 (1,89−15,37)
Изменения при ВЭГДС	1,44±0,54	2,65	4,21 (1,52−13,04)
Ухудшение по данным МРЭ			
Свободный член регрессионного уравнения	–4,59±0,97	—	—
Содержание тромбоцитов (абс.)	0,004±0,001	2,34	1,004 (1,001−1,007)
Изменения при ВЭГДС	1,57±0,67	2,60	4,80 (1,39−20,56)

Окончание таблицы 3.33

Переменная	Коэффициент детерминации β ± СО	Критерий Вальда χ2	ОШ (ДИ)
Потребность в иммуносупрессорах			
Свободный член регрессионного уравнения	–2,54±0,30	—	—
Фульминантный дебют	1,22±0,48	2,53	3,38 (1,31−8,65)
Потребность в анти-ФНО-α-препаратах			
Свободный член регрессионного уравнения	–2,02±0,23	—	—
Свищи	1,40±0,62	2,25	4,08 (1,11−13,64)
Резекция проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки	1,91±0,62	3,06	6,79 (1,95−23,74)
Потребность в усилении терапии			
Свободный член регрессионного уравнения	–3,06±0,47	—	—
Изменения при ВЭГДС	1,29±0,54	2,38	3,64 (1,34−11,76)
ВКП со стороны глаз	2,94±1,3	2,25	18,98 (1,59−454,20)
Потребность в хирургическом лечении			
Свободный член регрессионного уравнения	–1,79±0,67	—	—
Изменения при ВЭГДС	1,46±0,49	2,98	4,31 (1,74−12,29)
Перианальная БК	0,98±0,44	2,22	2,67 (1,10−6,35)
Возраст постановки диагноза	–0,04±0,02	–2,30	0,96 (0,93−0,99)
Потребность в экстренной госпитализации			
Свободный член регрессионного уравнения	–3,09±1,02	—	—
Полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) (1)	2,55±1,13	2,26	12,83 (1,96−255,17)
Полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) (2)	1,30±1,10	1,18	3,67 (0,60−70,82)

На основании выявленных предикторов была создана прогностическая модель клинико-эндоскопического ухудшения по завершении 5-летнего наблюдения (таблица 3.34).

$$y = \exp(-3{,}62+1{,}26A+1{,}33B+1{,}81C)/(1+\exp(-3{,}62+1{,}26A+1{,}33B+1{,}81C)),$$

где А — изменения при ВЭГДС (0 — нет, 1 —есть);

В — отсутствие абдоминальных болей в анамнезе (0 — нет, 1 — есть);

С — чередование поносов и запоров в анамнезе (0 — нет, 1 — есть).

При значении y > 0,5 прогнозируется данный неблагоприятный исход.

Таблица 3.34.— Независимые предикторы клинико-эндоскопического ухудшения

Переменная	Коэффициент детерминации β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Свободный член регрессионного уравнения	–3,62±0,55	—	—
Изменения при ВЭГДС	1,26±0,50	2,51	3,54 (1,38–10,20)
Отсутствие абдоминальных болей в анамнезе	1,33±0,47	2,82	3,77 (1,52–9,80)
Чередование поносов и запоров в анамнезе	1,81±0,60	3,03	6,14 (1,83–19,84)

Были получены следующие операционные характеристики созданной модели: чувствительность — 56 %, специфичность — 79 %, диагностическая точность — 77 %.

Построена модель прогноза клинико-эндоскопического ухудшения и потребности в препаратах анти-ФНО-α по завершении 5-летнего наблюдения (таблица 3.35).

$$y = \exp(-4{,}11+1{,}82A+1{,}54B+2{,}14C+1{,}96D)/(1+\exp(-4{,}11+1{,}82A+1{,}54B+2{,}14C+1{,}96D)),$$

где A — резекция тонкой кишки выше терминального отдела подвздошной кишки при постановке диагноза (0 — нет, 1 —есть);

B — аппендэктомия в анамнезе (0 — нет, 1 —есть);

C — чередование поносов и запоров в анамнезе (0 — нет, 1 —есть);

D — свищевая форма при постановке диагноза (0 — нет, 1 —есть).

При значении y > 0,5 прогнозируется данный неблагоприятный исход.

Таблица 3.35.— Независимые предикторы клинико-эндоскопического ухудшения и потребности в анти-ФНО-α-препаратах

Переменная	Коэффициент детерминации β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Свободный член регрессионного уравнения	–4,11±0,55	—	—
Резекция тонкой кишки выше терминального отдела подвздошной при постановке диагноза	1,82±0,87	2,09	6,20 (0,99-33,14)
Аппендэктомия в анамнезе	1,54±0,81	1,90	4,69 (0,85-22,38)
Чередование поносов и запоров в анамнезе	2,14±0,78	2,74	8,54 (1,74-40,70)
Свищевая форма при постановке диагноза	1,96±0,93	2,10	7,11 (0,98-42,67)

Были получены следующие операционные характеристики созданной модели: чувствительность — 82 %, специфичность — 77 %, диагностическая точность — 78 %. Для оценки качества построенной модели также использовался ROC-анализ, при этом AUC = 0,82 (рисунок 3.49).

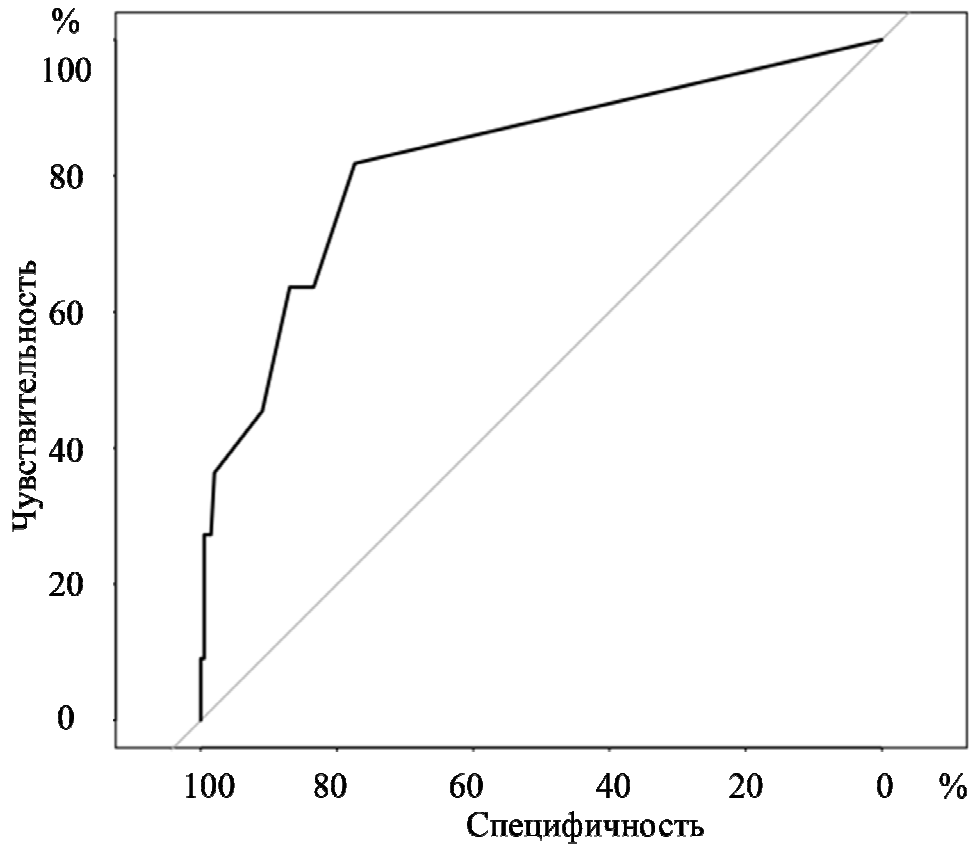


Рисунок 3.49. Характеристика модели клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в анти-ФНО-α-препаратах.

На основании выявленных предикторов была построена модель прогноза клинического ухудшения с потребностью в хирургическом лечении по завершении 5-летнего периода наблюдения (таблица 3.36).

$$y = \exp(-2{,}18+1{,}41A-0{,}04B+1{,}71C)/(1+\exp(-2{,}18+1{,}41A-0{,}04B+1{,}71C)),$$

где A — аппендэктомия в анамнезе (0 — нет, 1 —есть);

B — возраст (годы);

C — изменения при ВЭГДС (0 — нет, 1 —есть).

При значении $y > 0{,}5$ прогнозируется данный неблагоприятный исход.

Таблица 3.36.— Независимые предикторы клинического ухудшения с потребностью в хирургическом лечении

Переменная	Коэффициент детерминации β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Свободный член регрессионного уравнения	–2,18±0,84	—	—
Аппендэктомия в анамнезе	1,41±0,60	2,37	4,12 (1,22–13,10)
Возраст постановки диагноза	–0,04±0,02	-2,14	0,96 (0,92–0,99)
Изменения при ВЭГДС	1,71±0,65	2,63	5,57 (1,76–24,71)

Были получены следующие операционные характеристики созданной модели: чувствительность — 76 %, специфичность — 67 %, диагностическая точность — 68 %. Для оценки качества построенной модели использовался также ROC-анализ, при этом AUC = 0,78 (рисунок 3.50).

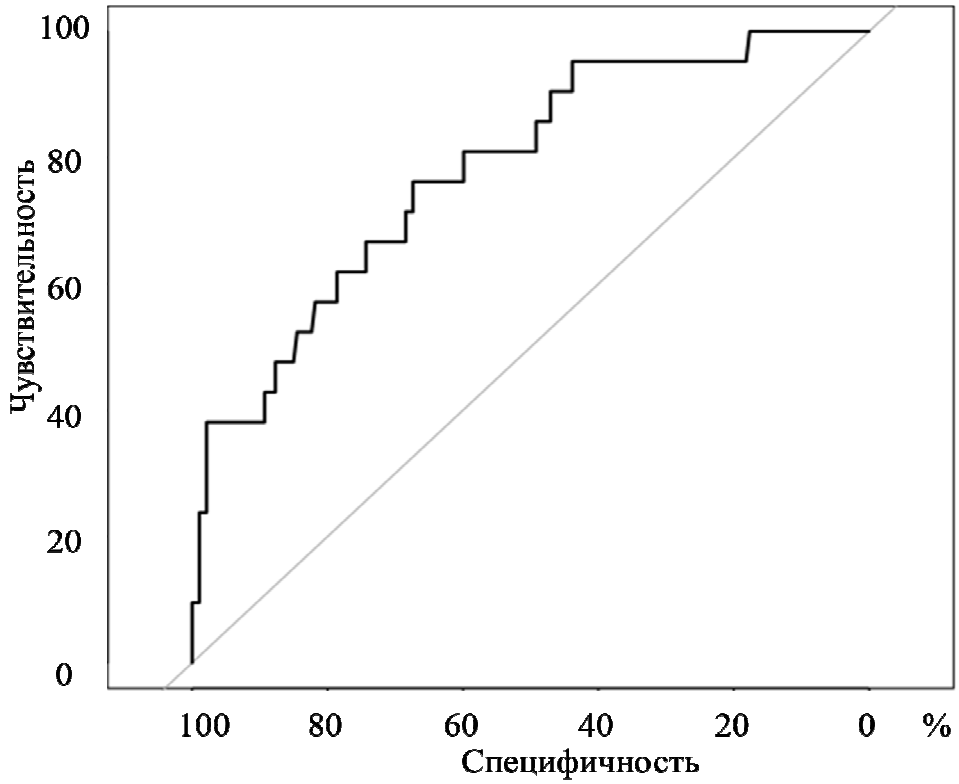


Рисунок 3.50. Характеристика модели клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в хирургическом лечении.

3.13.2. Прогноз прогрессирования болезни Крона

В ходе 5-летнего наблюдения в целом прогрессирование БК (переход клинических форм заболевания) наблюдалось у 38 (18 %) больных. У 19 больных наблюдался переход формы B1 в B2, у двух — B1 в B3 и у 7 больных —B1 в B2B3. Тогда как у 6 больных наблюдался переход формы B2 в форму B2B3 и у четверых — формы B3 в форму B2B3 (рисунок 3.51).

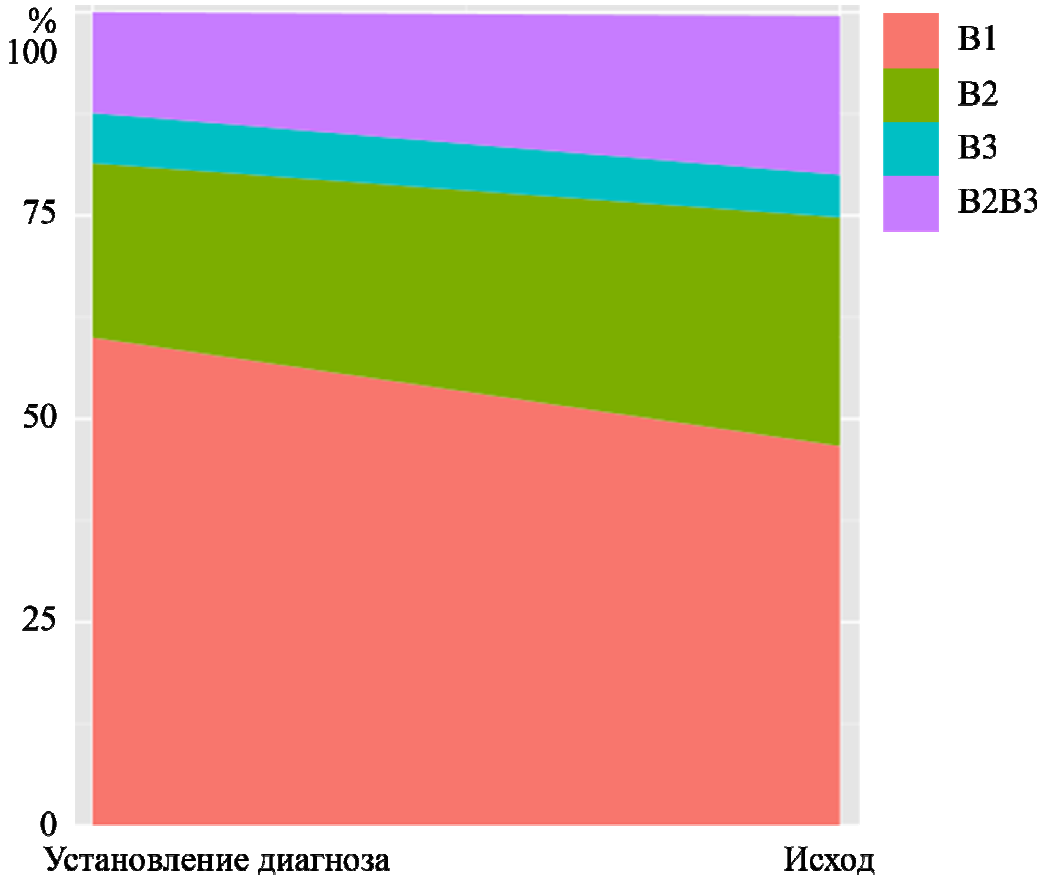


Рисунок 3.51. Прогрессирование БК — переход клинических форм в течение 5-летнего периода наблюдения.

Прогрессирующее течение БК в целом ассоциировалось с более молодым средним возрастом на момент постановки диагноза (37,3 и 30,6 года, p = 0,0171). У каждого второго пациента имелся болевой синдром в анамнезе, причем достоверно чаще, чем у больных без прогрессирования заболевания (p = 0,0388, ОШ = 0,45, ДИ = 0,22…0,91).

При постановке диагноза эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (p = 0,0326, ОШ = 0,42, ДИ = 0,2…0,89) и обнаружение изъязвлений при досмотре тонкой кишки с взвесью бария сульфата на рентгенограммах (p = 0,0192, ОШ = 4,42, ДИ = 1,39…14,02) чаще встречались у больных с прогрессированием БК по завершении исследования. Мы установили, что наличие такого симптома при постановке диагноза, как общая слабость, достоверно реже ассоциировалось с прогрессированием БК (p = 0,0141, ОШ = 0,32, ДИ = 0,13…0,77). У больных с прогрессированием БК чаще наблюдался полиморфизм Leu1007fsinsC в гомозиготном или гетерозиготном состоянии (p = 0,0032), а также полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) (p = 0,0027). В ходе 5-летнего наблюдения пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование БК, чаще продолжали курить или были экс-курильщиками, по сравнению с больными без прогрессирования (p = 0,0167). При оценке ответа при 2-м визите прогрессирование заболевания ассоциировалось с более низким средним содержанием гемоглобина (114,81 и 127,3 г/л, p = 0,177), более высокой средней величиной СОЭ (27,35 и 17,09 мм/ч, p = 0,0010). При этом чаще возникала потребность в экстренной госпитализации (p = 0,0064, ОШ = 3,48, ДИ = 1,48…8,19).

С прогрессированием БК ассоциировалась потребность в усилении терапии иммуносупрессорами (p = 0,0456, ОШ = 2,36, ДИ = 1,09…5,13) и повторное назначение системных стероидов (p = 0,004, ОШ = 3,69, ДИ = 1,511…7,506) при 3-м визите. У каждого 5-го пациента с прогрессированием БК возникала необходимость хирургического вмешательства (p = 0,0271, ОШ = 3,26, ДИ = 1,24…8,55) и в 2,5 раза чаще, чем больным без прогрессирования, требовалась экстренная госпитализация (p = 0,0009, ОШ = 3,98, ДИ = 1,79…8,82). Мы установили, что в ходе оперативного вмешательства проводили резекцию кишки в большем объеме, чем у больных без прогрессирования (80 см и 51 см соответственно, p = 0,0145).

По завершении 5-летнего наблюдения с прогрессирующей БК ассоциировался сохранявшийся статус курильщика и экс-курильщика (p = 0,0074,

ОШ = 2,30, ДИ = 1,07…4,94), увеличение средней величины СОЭ (27,6 и 16,6 мм/ч, p = 0,0036), отсутствие эндоскопической ремиссии (p = 0,0258, ОШ = 3,66, ДИ = 1,27…10,58), более высокое среднее значение индекса SES-CD (10,42 и 6,61, p = 0,0350). Анализ клинических исходов показал ассоциацию с прогрессированием по завершении наблюдения отсутствия клинической ремиссии (p = 0,0001, ОШ = 0,11, ДИ = 0,03…0,37), более частую неэффективность тиопуринов в качестве поддерживающей терапии (p = 0,024, ОШ = 5,06, ДИ = 1,39…18,47), клиническое ухудшение (p = < 0,0001, ОШ = 5,65, ДИ = 2,68…11,95), повышение лабораторных показателей активности патологического процесса (p < 0,0001, ОШ = 6,00, ДИ = 2,84…12,69), потребность в экстренной госпитализации (p < 0,0001, ОШ = 9,14, ДИ = 3,94…21,19). Каждому третьему из них потребовалось хирургическое лечение, тогда как необходимость в оперативном вмешательстве у больных без прогрессирования заболевания в ходе наблюдения уменьшилась — операция была произведена только у каждого 20-го (p < 0,0001, ОШ = 15,72, ДИ = 6,01…41,12) (рисунок 3.52).

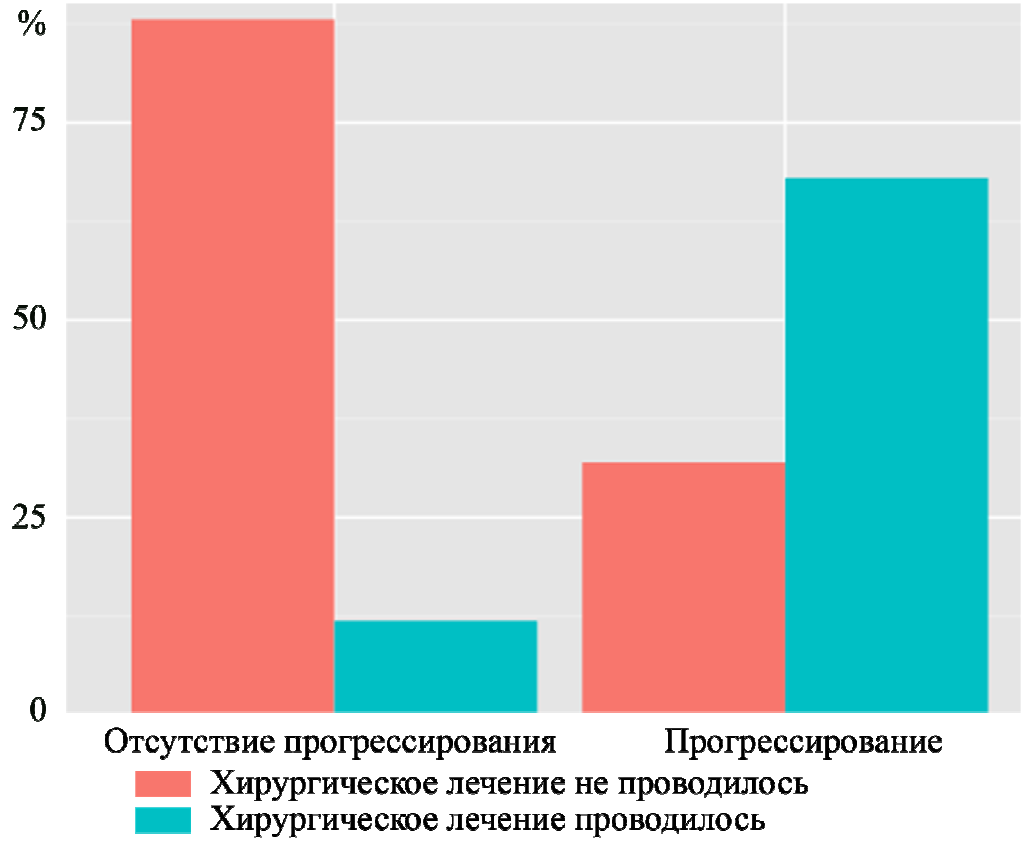


Рисунок 3.52. Частота хирургического вмешательства при 4-м визите у больных с прогрессированием БК по завершении наблюдения.

Мы установили, что при оперативном вмешательстве больным этой группы также проводился больший объем резекции кишки, чем больным без прогрессирования (71 см и 10 см соответственно, p = 0,0024).

При коррекции медикаментозной терапии при 4-м визите у больных с переходом формы БК наблюдалась более частая потребность в назначении иммуносупрессоров (p = 0,0271, ОШ = 3,75, ДИ = 1,24…8,55) и анти-ФНО-α-препаратов (p = 0,0044, ОШ = 3,17, ДИ = 1,53…8,03).

Переход формы БК ассоциировался с илеоколитом по завершении исследования (p = 0,0362, ОШ = 2,26, ДИ = 1,11…4,62).

Установлена большая потребность в хирургическом лечении за весь период наблюдения на 31 % у больных с переходом формы БК (p = 0,0040, ОШ = 6,1, ДИ = 1,8−20,5) (рисунок 3.53).

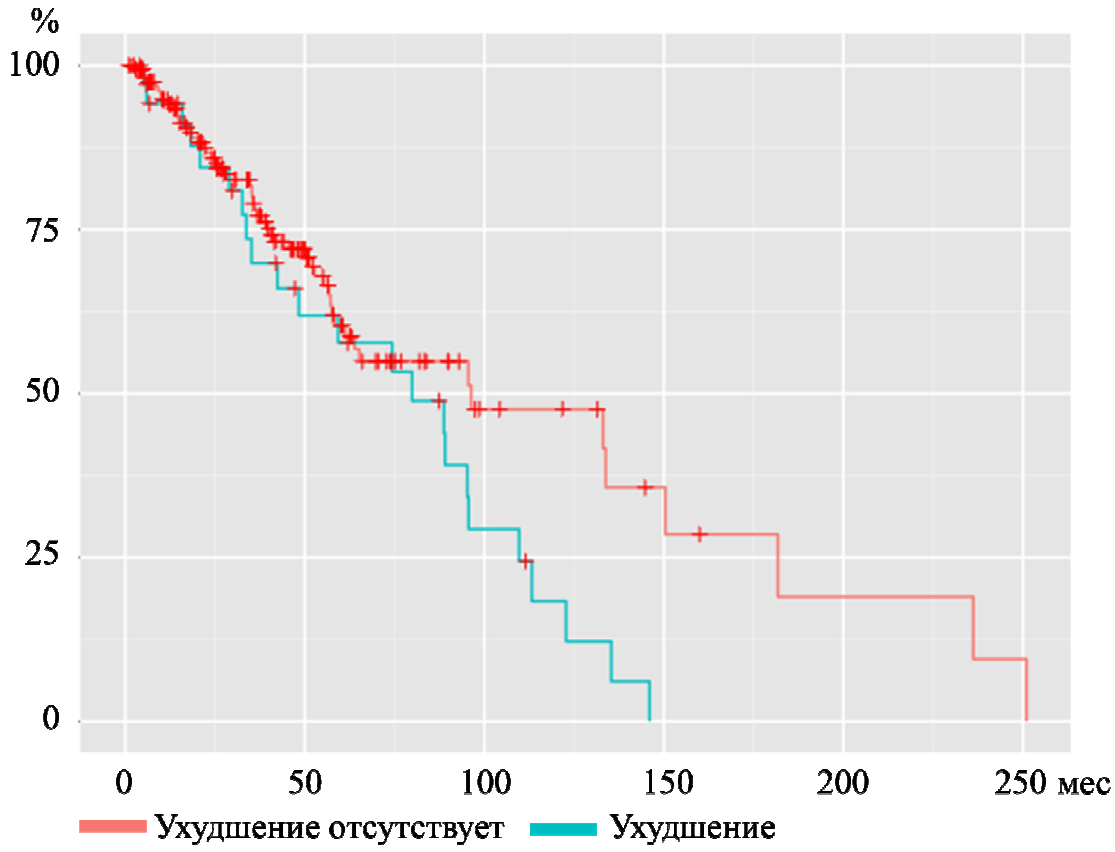


Рисунок 3.53. Хирургические вмешательства за весь период наблюдения у больных с прогрессированием БК по завершении наблюдения. По оси ординат процент больных без хирургического лечения.

Кроме того, за весь период наблюдения у больных с прогрессирующим течением заболевания достоверно чаще возникала необходимость в оформлении инвалидности по БК (p = 0,0375, ДИ = 0,22−0,91).

Частота перехода воспалительной формы составила 22 %. Он ассоциировался с ASCA-IgG-позитивным статусом (p = 0,0095, ОШ = 5,0, ДИ = 1,598…15,643), эрозивно-язвенными изменениями по данным ВЭГДС (p = 0,0184, ОШ = 0,313, ДИ = 0,126…0,778), хорошо расправляемым при инсуфляции воздуха сужением просвета кишки по данным ВИКС (p = 0,0386, ОШ = 4,182, ДИ = 1,230…14,214), обнаружением язв при рентгеноскопии и досмотре тонкой кишки с взвесью бария сульфата (p = 0,0293, ОШ = 7,821, ДИ = 1,051…91,348), а также полиморфизмом гена Leu1007fsinsC (p = 0,0009, ОШ = 6,17, ДИ = 1,47…25,96) и гена ATG16L1 (841*A/G) в гетерозиготном состоянии (p = 0,0157, ОШ = 6,80, ДИ = 1,69…27,39).

Переход стриктурирующей формы (B2) в пенетрирующую со стриктурами (B2B3) наблюдался у 13 % больных.

Он ассоциировался с более молодым средним возрастом дебюта заболевания (33,6 и 46,2 года, p = 0,0187) и при установлении диагноза (28,8 и 42,1 года, p = 0,0094), а также указанием на наличие примеси слизи в кале (p = 0,0061, ОШ = 15,17, ДИ = 1,63…219,26).

Только у 4 больных наблюдался переход формы B3 в пенетрирующую со стриктурами. В трех случаях дебют заболевания характеризовался формированием воспалительного инфильтрата и свищей, интраоперационно установлен фенотип L1B3 и в ходе последующего наблюдения возник клинический рецидив. Из этих пациентов в двух случаях по данным ВИКС установлено формирование стриктуры в неоилеум (форма L1B2B3), в третьем случае выявлены МРЭ-признаки формирующейся стриктуры в неоилеум (форма L1B2B3). Четвертый пациент — с илеоколитом, установленным по данным УЗИ аппендикулярным инфильтратом (форма L3B3), у него через два года развились стриктуры в илеоцекальном сегменте, непроходимые для колоноскопа, с подтверждением сформировавшегося воспалительного инфильтрата

в правой подвздошной ямке и стриктуры в терминальном отделе подвздошной кишки при МРЭ (форма L3B2B3).

Мы установили, что у больных с послеоперационным рецидивом в неоилеум при 3-м визите достоверно меньше был средний период задержки диагноза (38,85 и 120,77 мес, p < 0,0001) и общей длительности заболевания (68,7 и 155,5 мес, p = 0,0006), что предположительно можно рассматривать как фактор риска среднесрочного рецидива. В свою очередь, послеоперационный рецидив в неоилеум при 4-м визите ассоциировался с большей длительностью заболевания (130,9 и 52,8 мес, p = 0,0407). Таким образом, меньшая продолжительность заболевания является фактором риска рецидива в среднесрочной перспективе, тогда как большая продолжительность болезни — фактор риска рецидива в долгосрочной перспективе.

Были получены статистические характеристики независимых предикторов прогрессирования БК, в дальнейшем используемые при построении прогностической модели (таблица 3.37).

Таблица 3.37.— Независимые предикторы прогрессирования болезни Крона

Переменная	Коэффициент детерминации, β ± СО	Критерий Вальда χ^2	ОШ (ДИ)
Свободный член регрессионного уравнения	–1,00±0,59	—	—
Возраст постановки диагноза	–0,04±0,01	–2.56	0,96 (0,93–0,99)
Отсутствие абдоминальных болей в анамнезе	1,02±0,40	2,53	2,77 (1,26–6,17)
Изменения при ВЭГДС, 1-й визит	0,89±0,41	2,17	2,44 (1,11–5,63)
Общая слабость на момент постановки диагноза	–0,94±0,47	–2,02	0,39 (0,14–0,93)
Язвы, деформация стенок тонкой кишки при пассаже бария сульфата, 1-й визит	1,58±0,67	2,35	4,84 (1,27–18,45)

На основании выявленных предикторов была создана прогностическая модель прогрессирования БК по завершении 5-летнего периода наблюдения. При значении y > 0,5 прогнозируется переход формы БК.

$$y = \exp(-1{,}00-0{,}04A+1{,}02B+0{,}89C-0{,}94D+1{,}58E) /$$
$$/ (1+\exp(-1{,}00-0{,}04A+1{,}02B+0{,}89C-0{,}94D+1{,}58E)),$$

где A — возраст на момент диагноза (годы);

B — отсутствие абдоминальных болей в анамнезе (0 — нет, 1 —есть);

C — изменения при ВЭГДС (0 — нет, 1 —есть);

D — общая слабость при постановке диагноза (0 — нет, 1 —есть);

E — изъязвления стенок тонкой кишки при пассаже взвеси бария сульфата (0 — нет, 1 —есть).

Были получены следующие операционные характеристики созданной модели: чувствительность — 79%, специфичность — 54%, диагностическая точность — 63%. Для оценки качества построенной модели использовался также ROC−анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,75 (рисунок 3.54).

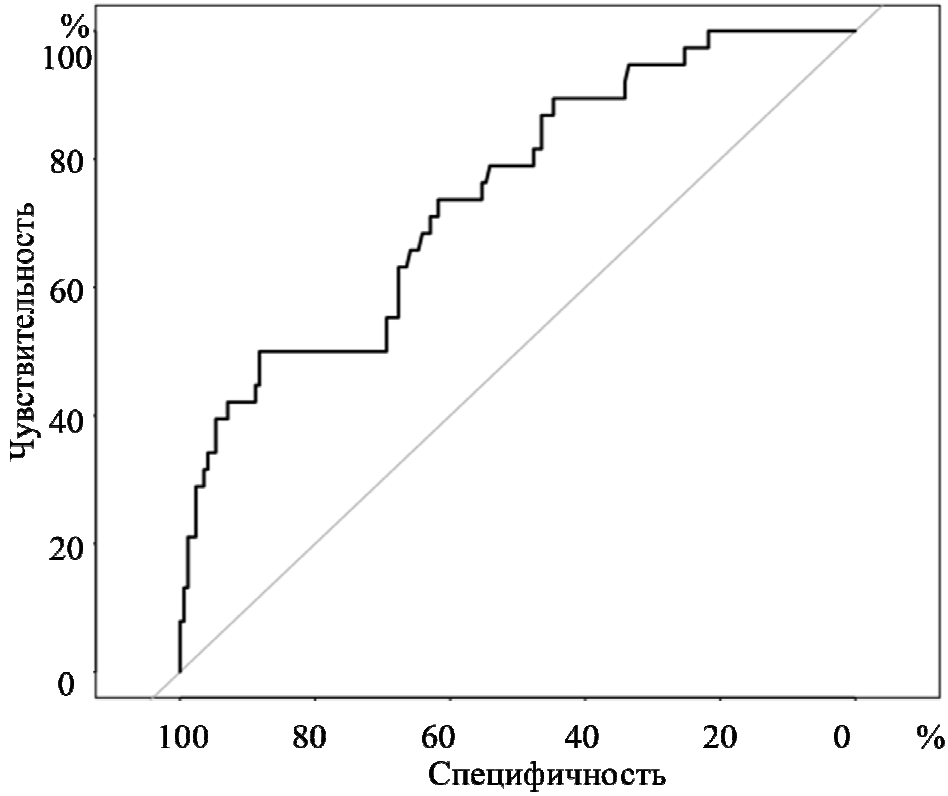


Рисунок 3.54. Характеристика модели прогрессирования БК в ходе 5-летнего наблюдения.

3.13.3. Прогнозирование потребности в хирургическом лечении болезни Крона

Проведен анализ потребности в оперативных вмешательствах при установлении диагноза, в течение года проспективного наблюдения после установления диагноза (краткосрочный прогноз) и за весь 5-летний период наблюдения (долгосрочный прогноз). Для выявления факторов риска потребности в хирургическом лечении БК была создана база данных, включавшая 297 количественных и качественных переменных (приложение). Для сравнения были выделены две подгруппы больных — подвергавшиеся оперативному лечению и без хирургического вмешательства. Потребность в хирургическом лечении определялась как эпизод повышения активности заболевания с необходимостью хирургического вмешательства, с изменением или без коррекции медикаментозной терапии. Тип операции классифицировался как резекционный (резекция части кишечника) или любой иной тип операции, в том числе дренирование абсцесса, иссечение свищей, операции по поводу перианальных свищей и т. д.

При установлении диагноза было произведено 45 операций, из них 25 резекций кишечника, в ходе дальнейшего наблюдения — 59 операций, из них 31 резекция кишечника. За весь период наблюдения прооперированы 77 больных (37 %), из них 23 (11 %) повторно. Две операции перенесли 19 больных, три операции — 4. Частота резекций составила 65 %, в том числе 5 повторных. Максимальный объем резекции тонкой кишки составил 150 см (в среднем 60,5 см). Средний возраст в группе оперированных был достоверно меньше, чем у не оперированных больных (33,1±1,6 года против 37,8±1,4 года, $p = 0,031$), что позволило выявить возрастные различия между группами.

В результате более глубокого анализа установлено, что достоверные различия наблюдались только у женщин (33,7 против 40,9 года, $p = 0,0121$). Отсутствовали различия по половому составу исследуемых групп и наследственной предрасположенности по ВЗК. Анализ статуса курения показал, что у

курящих на момент установления диагноза пациентов чаще имелись осложненные формы заболевания — B2, B3 или B2B3 (p = 0,034, ДИ = 1,1…3,8). Кроме того, получены достоверные различия между активными курильщиками и некурящими или экс-курильщиками в исследуемых группах в возрасте старше 26 лет. Потребность в хирургическом лечении была выше у активных курильщиков, тогда как отказ от курения и статус некурильщика ассоциировались с протективным эффектом (p = 0,03, ДИ = 1,27…5.62). Указание в анамнезе на аппендэктомию достоверно чаще встречалось в группе больных с потребностью в хирургическом лечении в ходе последующего наблюдения (p = 0,023, ДИ = 1,12 … 7,41).

В ходе анализа установлено, что в группе оперированных больных достоверно чаще встречались локализации L1 и L4, тогда как в группе неоперированных — L2. При этом у пациентов с колитом Крона (L2) чаще имела место воспалительная (B1) форма заболевания (p = 0,02), а илеоцекальная локализация (L1) ассоциировалась с осложненными формами БК (p = 0,0005). Кроме того, илеоколит (L3) также ассоциировался с воспалительной формой B1 (p = 0,01) и с пониженным риском оперативного вмешательства (p < 0,05; ДИ = 0,17…0,91) (рисунок 3.55).

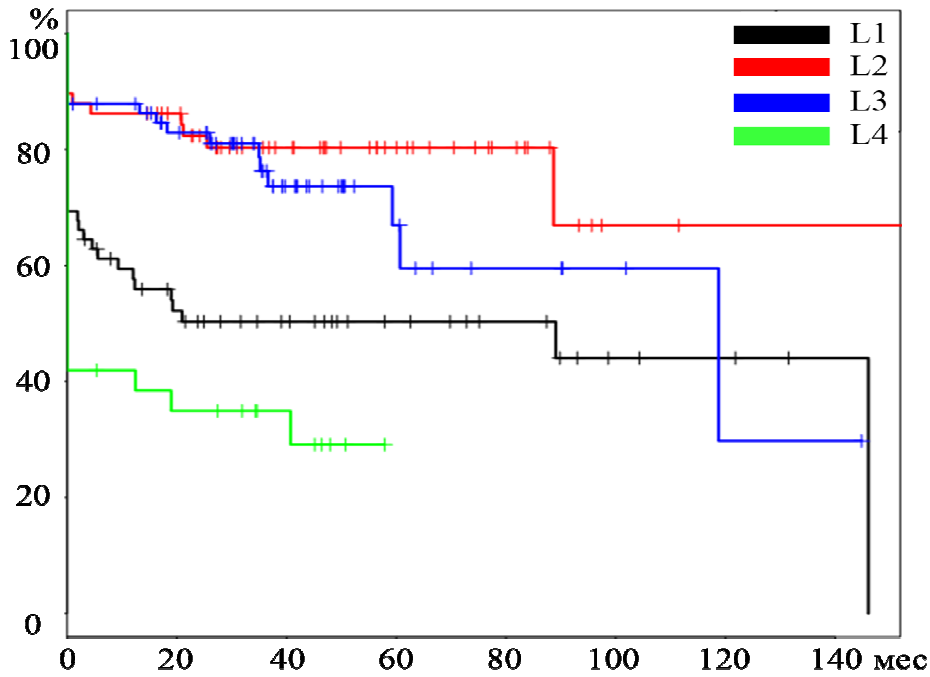


Рисунок 3.55. Больные, избежавшие операций, в зависимости от локализации БК.

Таким образом, анализ выживаемости показал, что локализация БК в подвздошной кишке (L1), по сравнению с иной локализацией (p = 0,0054), и стриктурирующая (p = 0,0225) или пенетрирующая форма (p = 0,0009), по сравнению с воспалительной формой заболевания при постановке диагноза, являлись факторами риска потребности в хирургическом лечении в ходе последующего наблюдения. Основные симптомы, лабораторные показатели и эндоскопические признаки представлены в таблица 3.38.

Таблица 3.38.— Клинические характеристики исследуемых групп больных

Симптомы	Оперированные (n = 77)	Неоперированные (n = 133)	p	ДИ
Эпизоды кишечной колики в анамнезе	6	2	0,0218	1,08–28,1
Эпизоды динамической кишечной непроходимости в анамнезе	3	0	p = 0,0219	–
Фульминантное начало	26	17	0,0003	1,75–7,05
Симптомы при установлении диагноза				
Боль	65	90	0,0078	1,26–5,29
Рвота	13	5	0,0011	1,776–15,22
Диарея	43	102	0,0016	0,21–0,70
Общая слабость	20	58	0,010	0,245–0,838
Гематохезия	13	51	0,0011	0,163–0,652
Примесь слизи в кале	13	51	0,024	0,205–0,909
Императивность позывов к дефекации	1	13	0,0177	0,09–0,947
Ложные позывы к дефекации	2	15	0,026	0,0466–0,943
Средняя масса тела, кг	55,3	63,9	0,0119	
Лабораторные маркеры				
Гемоглобин, г/л	110,3	119,3	0,0049	
Альбумин, г/л	31,6	36,9	0,035	
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	472,3	385,0	0,0319	

Окончание таблицы 3.38

Симптомы	Оперированные (n = 77)	Неоперированные (n = 133)	p	ДИ
СОЭ, мм/ч	31,6	36,9	0,0047	
Leu1007fsinsC	8 из 34	2 из 57	0,01	1,7–42,7
ASCA-IgA	14 из 27	10 из 52	0,006	1,63–12,57
Эндоскопические признаки				
ВЭГДС (норма)	27	75	0,0029	0,233–0,745
Илеоколоноскопия				
Афты	13 из 48	57 из 126	0,029	0,217–0,930
Поверхностные язвы	13 из 72	57 из132	0,0147	1,09–4,42
Глубокие язвы	—	—	—	—
«Булыжная мостовая»	5 из72	24 из 132	0,0194	0,12–0,92
Среднее значение SES-CD	4,68	7,68	0,0005	—

Риск хирургического вмешательства был выше у больных с меньшим значением эндоскопического индекса тяжести при постановке диагноза (p=0,0005) (рисунок 3.56).

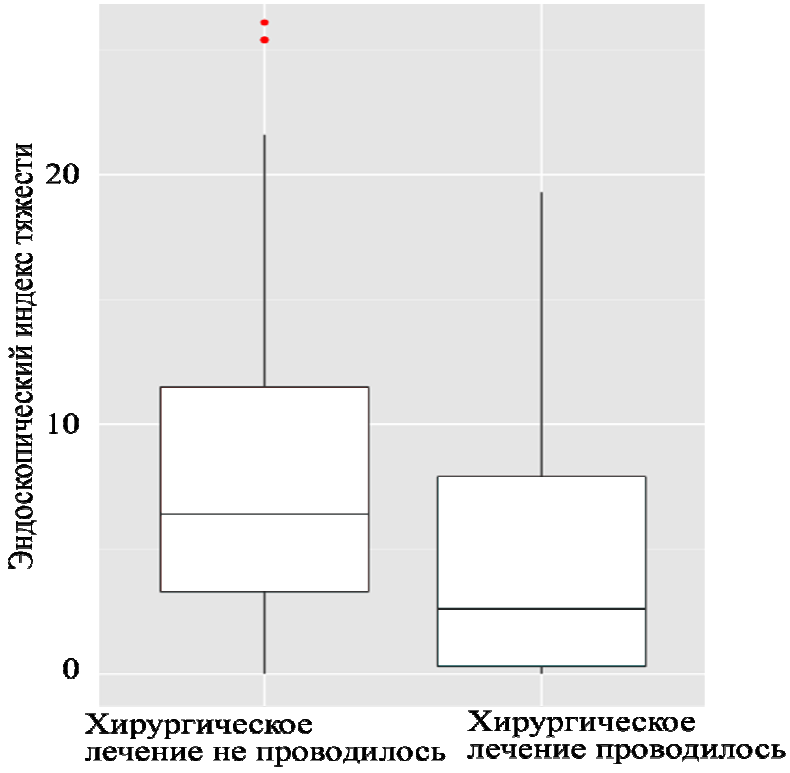


Рисунок 3.56. Эндоскопический индекс тяжести (SES CD) БК как фактор риска оперативных вмешательств.

Различие по частоте встречаемости глубоких изъязвлений слизистой оболочки в группах сравнения найдено не было.

При постановке диагноза необходимость использования КТ, МРТ или УЗИ брюшной полости для верификации осложнений чаще имела место в группе больных с потребностью в оперативном лечении в ходе последующего наблюдения (p = 0,0089, ДИ = 1,32…32,37). При этом в группе оперированных в последующем больных чаще встречались такие признаки, как воспалительные изменения в брыжейке и паракишечной клетчатке (p = 0,0161, ДИ = 1,05…79,9), наличие увеличенных лимфатических узлов в брыжейке (p = 0,0218, ДИ = 1,08…28,14), межкишечный свищ (p = 0,0036, ДИ = 1,569…36,74), а также свищ любой локализации (p = 0,0019, ДИ = 72…24,29), стриктура (p = 0,040, ДИ = 1,09…6,84), инфильтрат или абсцесс брыжейки (p = 0,0052, ДИ = 1,45…15,92). МРЭ-признаком, достоверно чаще наблюдавшимся у пациентов с потребностью в хирургическом лечении, было расширение просвета подвздошной кишки (p = 0,004) при установлении диагноза. При этом суммарный индекс MaRIA у оперированных больных был меньше, чем в группе неоперированных (88,92 и 99,89, соответственно, p = 0,049) (рисунок 3.57).

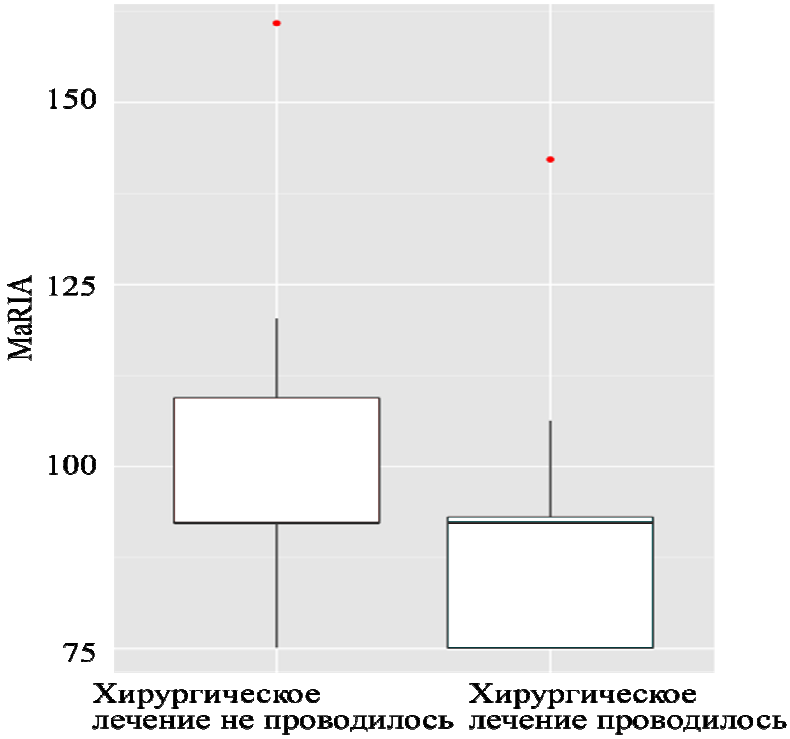


Рисунок 3.57. МРЭ-индекс MaRIA при установлении диагноза и потребность в хирургическом лечении.

Конечной точкой для определения специфических МРЭ-признаков, являвшихся предикторами риска потребности в краткосрочном хирургическом лечении, была потребность в БК-связанной хирургической резекции кишки в ходе 1-летнего наблюдения, исключая операцию на момент установления диагноза (в течение 1 мес после МРЭ). В ходе регрессионного анализа были выявлены МРЭ-признаки в качестве предикторов потребности в хирургической резекции кишки в ходе однолетнего наблюдения после установления диагноза и за весь 5-летний период наблюдения (таблицы 3.39, 3.40).

Таблица 3.39.— МРЭ-признаки в качестве предикторов резекции кишки по поводу БК в течение года после установления диагноза

МРЭ-признак	χ^2	p	ОШ (ДИ)
Расширение просвета тонкой кишки	0,0001	< 0,05	12,78 (3,11–52,5)
Склеротические изменения брыжейки	0,0023	< 0,05	8,00 (1,94–32,98
Инфильтрация паракишечной клетчатки	0,0004	< 0,05	15,84 (3,16–79,27)
Локальное усиление кровотока в дистальных сосудах брыжейки	0,0143	< 0,05	11,29 (1,39–91,85)
Стриктуры	0,0466	< 0,05	5,08 (1,25–20,72)
Свищи	0,0005	< 0,05	14,5 (3,47–60,7)
Абсцессы в илеоцекальной области	0,0002	< 0,05	11,78 (2,96–46,94)
Поражение толстой кишки	0,0126	< 0,05	5,24 (1,31–20,86)

Таблица 3.40.— МРЭ-признаки в качестве предикторов потребности в хирургическом лечении за весь период наблюдения

МРЭ-признак	χ^2	p	ДИ
Усиление сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ (слизистая оболочка)	12,2	< 0,05	0,007–0,549
Изменения внутреннего контура любого сегмента кишки (утолщение слизистой оболочки)	11,5	< 0,05	0,008–0,679

Окончание таблицы 3.40

МРЭ-признак	χ^2	p	ДИ
Изменения внутреннего контура терминального отдела подвздошной и слепой кишки (утолщение слизистой оболочки)	10,4	< 0,05	0,01–0,81
Свищи (внутренние тонкокишечные)	31,6	< 0,05	1,7–77,2
Расширение просвета подвздошной кишки (30–45 мм)	38,6	< 0,05	1,3–133,3

Проведен анализ влияния лечения на потребность в хирургическом вмешательстве. Пациентам, которые в последующем подвергались оперативному лечению, при установлении диагноза реже назначались тиопурины, чем неоперированным больным (p = 0,0196, ДИ = 0,218…0,885). В ходе наблюдения с потребностью в операции ассоциировались клиническое ухудшение (p = 0,0079, ДИ = 1,23…4,101) и отсутствие ремиссии или прогрессирование поражения по данным эндоскопии (p = 0,0111, ДИ = 1,22…5,43). У этих больных была достоверно выше 5-летняя кумулятивная вероятность потребности в экстренной госпитализации, чем у неоперированных (p = 0,0022, ДИ = 1,502…7,620), а также в назначении анти-ФНО-α-препаратов (p = 0,0038, ДИ = 1,397…6,543). В свою очередь, анти-ФНО-α-терапия была назначена каждому пятому пациенту после операции и каждому десятому в группе неоперированных пациентов (p = 0,0259, ДИ = 1,094…5,356). Оформление инвалидности по поводу БК требовалось также чаще в группе оперированных больных (p = 0,0087, ДИ = 0,26…0,83).

Для выявления предикторов потребности в хирургическом лечении в ходе наблюдения в течение 1 года после установления диагноза при построении регрессионных уравнений большинство выявленных параметров имели довольно низкие коэффициенты детерминации. Проводилась проверка предикторных переменных на коллинеарность и взаимодействие. В результате проведенного анализа выявлены независимые предикторы потребности в резекции кишки в течение года после установления диагноза, которые включали пенетрирующую со стриктурами форму B2B3 при установлении диагноза,

умеренное расширение просвета кишки по данным МРЭ (от 30 до 45 мм), поражение толстой кишки по данным МРЭ (таблица 3.41).

Таблица 3.41.— Независимые предикторы потребности в резекции кишки в течение года после установления диагноза

Переменная	Критерий Вальда χ^2	p	Отношение шансов	ДИ
Форма В2В3 болезни при установлении диагноза	2,203	< 0,05	5,7	1,21–26,84
Расширение просвета кишки (МРЭ-признак) от 30 до 45 см	3,215	< 0,01	12,98	2,76–61,09
Поражение толстой кишки (МРЭ-признак)	2,487	< 0,05	47,15	2,26–983,68

Получены статистические характеристики независимых предикторов.

Независимые предикторы использовались при построении прогностической модели, которая позволяет идентифицировать высокий процент случаев потребности в хирургической резекции кишки в течение года после установления диагноза. При значении y > 0,16 прогнозируется потребность в операции.

$$y = 1 / (1 + e^{-3,85+2,56\ A + 3,85\ B + 1,74\ C}),$$

где A — расширение просвета кишки от 30 до 45 мм по данным МРЭ (0 — нет, 1 — есть);

B — поражение толстой кишки по данным МРЭ (0 — нет, 1— есть);

C — форма В2В3 БК при установлении диагноза (0 — нет, 1 — есть).

Были получены следующие операционные характеристики созданной модели: чувствительность — 60 %, специфичность — 92 %, диагностическая точность — 89 %. Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ (рисунок 3.58), при этом AUC = 0,84. Модель испытана на 22 больных БК, не входивших в группу исследования (таблица 3.42).

Таблица 3.42.— Результаты испытания модели краткосрочного прогноза потребности в хирургической резекции в течение года после установления диагноза

№ больного	Расширение просвета кишки по данным МРЭ	Поражение толстой кишки по данным МРЭ	Форма В2В3 БК при постановке диагноза	Потребность в операции (резекции кишки) в течение года	Совпадение результата
1	1	0	1	Есть	Есть
2	1	1	1	Есть	Есть
3	1	0	1	Есть	Есть
4	0	0	0	Есть	Нет
5	1	0	0	Есть	Нет
6	1	0	1	Есть	Есть
7	0	0	1	Есть	Нет
8	1	0	1	Есть	Есть
9	1	1	1	Есть	Есть
10	1	0	1	Есть	Есть
11	1	1	1	Есть	Есть
12	1	1	1	Есть	Есть
13	1	0	0	Есть	Есть
14	1	0	1	Нет	Нет
15	0	0	0	Нет	Есть
16	0	0	0	Нет	Есть
17	0	0	0	Нет	Есть
18	0	1	0	Нет	Есть
19	0	1	0	Нет	Есть
20	0	0	0	Нет	Есть
21	0	0	1	Нет	Есть
22	0	1	0	Нет	Есть

Результаты совпали с предсказанными в 17 (77 %) случаях. AUC в контрольной группе составила 0,84 (рисунок 3.58).

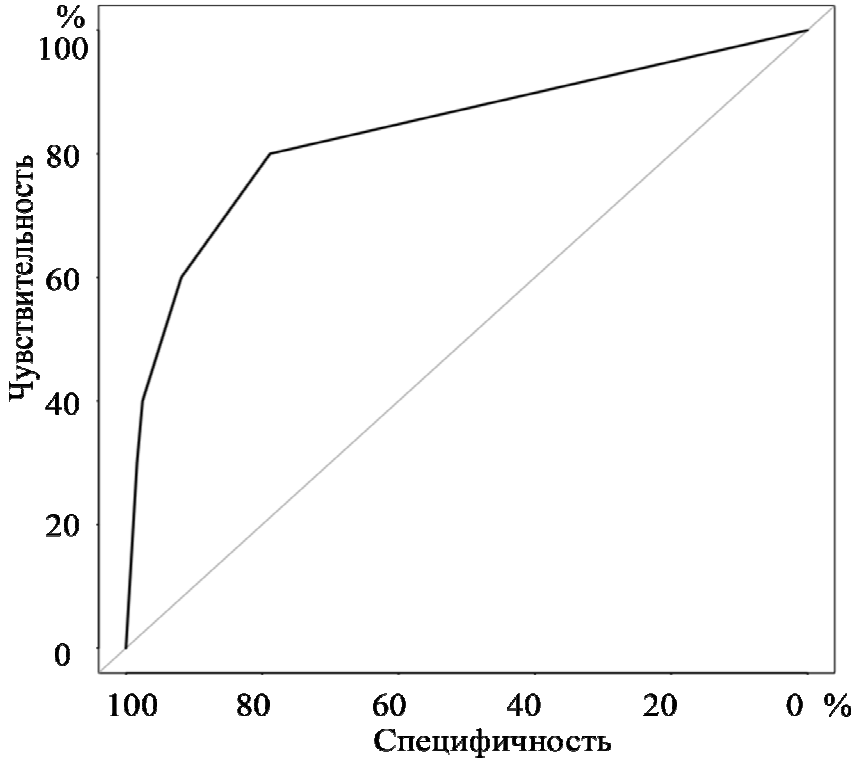


Рисунок 3.58. ROC-кривая (или операционная характеристика модели) для модели краткосрочного прогноза потребности в хирургической резекции кишки в течение года после установления диагноза.

Модель имела чувствительность 80 % и специфичность 79 %. В ходе испытания модели получена чувствительность 90 %, специфичность 67 %.

Таким образом, можно утверждать, что основными предикторами потребности в операции в течение года после установления диагноза являются расширение просвета кишки по данным МРЭ (от 30 до 45 мм) и форма B2B3 на момент постановки диагноза. При этом пациенты с наличием обоих признаков составляют группу повышенного риска оперативного вмешательства (12 из 15 пациентов с данными признаками подвергались операции в течение 1 года после МРЭ). В то же время каждый из признаков сам по себе является фактором риска, но не предиктором операции. Наличие поражения толстой кишки по данным МРЭ не является отдельным фактором риска, но в комбинации с одним из других признаков переводит пациентов в группу риска.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Анализ и обсуждение демографических и анамнестических данных

Средний возраст больных при постановке диагноза составил 36,1 ± 1,1 года, тогда как при последующей более поздней оценке нами когорты БК, наблюдающейся в Городском центре ВЗК он составил 43,18 ± 1,19 года (p = 0,004), что свидетельствует о тенденции к росту потребности в специализированной помощи у больных БК, жителей мегаполиса старших возрастных групп. [14].

Учитывая важность своевременной диагностики в интересах прогноза заболевания, внимание уделялось не только характерным симптомам в анамнезе и на момент постановки диагноза, но и факторам, предрасполагавшим к поздней диагностике БК.

Оценка сроков постановки диагноза показала, что вне зависимости от формы БК, средняя длительность от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 106,9 ± 9,1 мес, при этом у 59 % больных диагноз установлен через 36,0 мес. Результаты эпидемиологических исследований указывают на средние сроки задержки диагноза в среднем на 5 мес в странах Западной и Восточной Европы [75, 337, 451]. При этом среднее время задержки диагноза в более ранние и более поздние временные периоды в когорте больных из Южного Лимбурга не отличалось, составляя 5 мес [426]. Европейский онлайн-опрос, проведенный среди пациентов с ВЗК в 25 национальных ассоциациях показал установление диагноза в течение 12 мес после первых симптомов у 54 %, более 5 лет — у 20 % больных [292]. По данным исследования в Китае, среднее время задержки диагноза БК составило 10 мес [280]. Большинство недавних когортных исследований демонстрируют средние сроки менее 1 года до установления диагноза [75, 345]. В России, по данным разных авторов, средние сроки постановки диагноза БК варьировали от 18 мес в Нижегородской области, до более 2 лет в Татарстане, тогда как средний срок задержки диагноза у 70 % больных БК в Московской области соответствовал 3 годам [2, 4, 10].

Недавно опубликованные нами некоторые клинико-эпидемиологические характеристики когорты 376 больных БК, наблюдающихся в Городском центре ВЗК, демонстрирует в динамике более короткое время без диагноза (63,66 ± 4,77 мес), несмотря на более старший средний возраст пациентов, что может свидетельствовать о большей осведомленности врачей и населения об этом заболевании, более раннему обращению и доступности консультации квалифицированными специалистами [14]. Короткие сроки задержки диагноза (2 мес и меньше.) достоверно чаще были при фульминантном дебюте (p = 0.0379, ДИ = 1.07…4,06), тогда как постепенное начало чаще ассоциировалось с задержкой постановки диагноза свыше 133 мес (p = 0.0379, ДИ = 0,12…0,89), что подтверждает роль симптомов в дебюте болезни. В раннем исследовании M. Pimentel и соавт. [388], даже после исключения симптомов, напоминающих синдром раздраженного кишечника, продромальный период для БК в среднем составил 6,9 ± 9,8 года. Кроме того, мы выявили более короткие сроки, потребовавшиеся для верификации локализации болезни в терминальном отделе подвздошной кишки, что, возможно, связано с фульминантной манифестацией осложненного течения болезни и согласуется с данными M. Pimentel [388]. Однако это противоречит исследованию швейцарской когорты 932 больных БК, в котором средняя задержка диагноза составила 9 мес, при этом независимыми факторами риска задержки диагноза (более 24 мес) установлены подвздошная локализация болезни (ОШ = 1,69, p = 0,025) и возраст меньше 40 лет (ОШ = 2,15, p = 0,010) на момент установления диагноза, однако авторы не уточняли характер дебюта [505]. В свою очередь, в исследовании M. Pimentel [388] выявлена корреляция между более старшим возрастом и большей продолжительностью продромального периода (r = 0,67, p < 0,0001).

В недавнем исследовании французской когорты больных БК средняя задержка диагноза составила 5 мес, при этом не были получены существенные различия относительно возраста, локализации и формы болезни к моменту верификации диагноза [338]. Отсутствие ассоциации изменения модели поведения (формы) болезни Крона с возрастом при постановке диагноза продемонст-

рировано в более раннем исследовании [294]. Мы также не выявили достоверных различий задержки в установлении диагноза в зависимости от возраста больных и формы БК, однако отмечается корреляция более короткого срока установления диагноза и более раннего возраста появления симптомов ($r = -0,25$, $p = 0,0002$), что может быть связано с особенностями патогенеза болезни в разных возрастных группах. Установлена достоверно более ранняя постановка диагноза у мужчин ($p = 0,0437$, ДИ = 1,07…4,06), причем данная тенденция (женщины 70,12 ± 6,73 мес, мужчины 56,6 ± 6,74 мес; $p = 0,15$) сохранялась в недавно опубликованной нами работе [14].

Кроме того, наличие по данным документации повышенной СОЭ и наличие внекишечных проявлений в виде периферической артропатии и афтозного стоматита ассоциировалось с более короткими (менее 15,5 мес) сроками диагностики, что позволяет предположить связь высокой системной активности заболевания с более коротким периодом без диагноза.

Все наблюдаемые пациенты являлись жителями мегаполиса, что исключает влияние при статистической обработке таких известных факторов, как георгафический регион проживания и соотношение городские жители / сельские жители [75, 76].

К моменту включения в исследование у 40 % больных уже была осложненная форма болезни, что согласуется с данными веспремовской когорты за период 1977–2008 гг. (43 %), но с динамикой превалирования неосложненной формы БК у больных, диагноз которым был поставлен в более поздний период наблюдения [255]. Среди больных БК, наблюдаемых нами в Городском центре ВЗК, сохраняется в динамике частота встречаемости осложненных форм, соответствующая 40 % [14]. Однако по данным исследования ECCO-EpiCom в когорте 2011 г. больных с осложненной формой заболевания было больше в странах Западной Европы (28,4 %), чем Восточной Европы (24 %) ($p = 0,02$) [76]. Это не противоречит результатам, полученным нами относительно отсутствия прямой зависимости между осложненными формами БК и сроками задержки диагноза.

При установлении диагноза возраст меньше 40 лет был у 128 (61 %) больных, причем возраст дебюта заболевания 31–45 лет достоверно чаще ассоциировался с осложненным течением БК (p = 0,0094, ДИ = 1,30…5,13), что свидетельствует о социальной значимости заболевания. Вне зависимости от неосложненной или осложненной формы БК большинство больных проживали в семьях, у одиноких чаще наблюдалось осложненное течение БК (p > 0,05), что можно отнести к случайной находке.

Анамнез был отягощен в целом у 11 % больных, что согласуется с данными исследования ECCO-EpiCom когорты 2011 г., в котором встречаемость родственников 1-й степени с ВЗК из стран Западной Европы была 10 %, из стран Восточной Европы — 7 % [76].

У мужчин несколько чаще наблюдались пенетрирующая и пенетриующая со стриктурами форма БК (p > 0,05). В свою очередь, среди больных с воспалительной и пенетрирующей формами заболевания несколько чаще встречались женщины (p > 0,05).

Курение считается доказанным фактором риска развития БК [209, 307]. Кроме того, курение связано с осложненной формой БК и более ранним возрастом постановки диагноза [76]. Мы установили, что фактором, достоверно ассоциировавшимся со стриктурирующими осложнениями при постановке диагноза (формы B2 и B2B3) являлся статус активного курения (p = 0,045, ДИ 1,09…3,64), тогда как у больных с формами B1 и B3 ассоциация с курением не обнаружена, что свидетельствует в пользу, скорее всего, фибростенотических осложнений БК, связанных с курением.

По нашим данным, аппендэктомия являлась фактором, достоверно связанным с формами B3 и B2B3 (p = 0,0273, ДИ = 1,39…18,15 и p = 0,0309, ДИ = 1,26…10,54 соответственно). Не обнаружена ассоциация указаний на аппендэктомию в анамнезе с формами B1 и B2 (формированием стриктур), что позволило нам рассматривать связь аппендэктомии, скорее всего, с пенетрирующими осложнениями. Ассоциация аппендэктомии с БК до сих пор

остается неясной [230]. Ранее сообщалось о более тяжелом течении болезни у больных с предшествовавшей аппендэктомией [31].

Известна частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний при ВЗК, объясняемая тем, что многие локусы ВЗК также связаны с другими иммунно-опосредованными заболеваниями, в первую очередь анкилозирующим спондилоартритом и псориазом [223]. В нашем исследовании среди сопутствующих заболеваний достоверно чаще встречались ревматологические.

Можно сказать, что характер потенциальных факторов риска развития осложнений на основании эпидемиологических переменных в момент постановки диагноза и анамнестические данные позволяют дифференцировать неоднородность формы В3, которая, включает в себя признаки стриктурирующей и пенетрирующей форм болезни (В2 и В3).

4.2. Анализ и обсуждение клинической картины

Как правило, в специализированных центрах ВЗК увеличивается вероятность верификации диагноза, что требует применения дорогостоящих, инвазивных и отнимающих много времени процедур [199]. Тем не менее, большое внимание мы уделяли подробному сбору жалоб с фиксацией сроков появления симптомов, имевших место в анамнезе и при установлении диагноза, чтобы установить характерные симптомы не только в целом для БК, но и для отдельных клинических форм болезни. Известно, что патогномоничные симптомы БК отсутствуют и клиническая картина варьирует в зависимости от локализации, формы и тяжести заболевания, а также внекишечных проявлений и приема лекарственных препаратов, но наиболее характерными являются хроническая диарея, абдоминальные боли и (или) похудение [38]. В целом мы не установили различия по частоте встречаемости этой триады симптомов в зависимости от формы и локализации БК и в анамнезе, и при установлении диагноза, что соответствует общепринятым представлениям [38, 443]. В свою очередь,

наличие в анамнезе с одинаковой частотой (37 %) указаний на повышенную утомляемость (слабость) при всех формах заболевания, позволяет рассматривать ее также как характерный симптом БК. Плохое общее самочувствие, которое можно также назвать слабостью или повышенной утомляемостью,— симптом, который, наряду с частотой жидкого стула и абдоминальной болью, является составной частью используемых в клинических испытаниях клинических индексов активности БК, имеющих отношение к оценке тяжести заболевания, а именно, воздействию болезни на пациента [38, 284, 378]. Еще предстоит установить пороговые значения сообщаемых пациентом результатов лечения по оценочным шкалам — отдельные симптомы (боль, диарея), слабость, стресс, тревогу или депрессию, которые отражают конкретные проблемы больного ВЗК и являются одним из критериев тяжести болезни [378]. Установленная нами достоверная ассоциация повышенной утомляемости с тромбоцитозом по данным первичной документации, а также с балльной оценкой индекса Харви — Брэдшоу и содержанием палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов при установлении диагноза, позволяет рассматривать этот симптом в качестве субъективного критерия активности заболевания.

Частая диарея (67 %) и наблюдаемая примесь крови в кале (41 %) у больных с формой B1 БК соответствуют общему представлению о клинических проявлениях неосложненной формы заболевания [171, 443]. На необязательное присутствие гематохезии у больных БК, в отличие от ЯК, указывает B. E. Sands [443]. Мы установили достоверно более редкое наличие видимой крови в кале при сборе жалоб у больных с формой болезни B2B3 в сравнении с формой B1 ($p = 0{,}0040$, ДИ = 0,03…0,58), что объясняется ассоциацией формы B2B3 с локализацией L1 и L4. Указания в анамнезе на эпизоды рвоты ($p = 0{,}0025$, ДИ = 1,86…15,03) и экстренные госпитализации по поводу «кишечной колики» ($p = 0{,}0060$, ДИ = 1,91…35,05) больными с формой B2B3, которые также были характерны для больных с формой B2 ($p < 0{,}01$, ДИ = 1,7…133,1), свидетельствуют о признаках формирования фибростенотических осложнений и схожести патогенеза дебюта стриктурирующей и пе-

нетрирующей со стриктурами формы болезни. При сравнении больных со стриктурами (B2 и B2B3) относительно пациентов с формами B1 и B3 выявлено также достоверно менее частое указание на повышение температуры тела (p = 0,0467, ДИ = 0,30…0,95), что может свидетельствовать о превалировании процесса фиброгенеза над системным воспалением.

По данным анамнеза, отсутствовали различия по частоте встречаемости анемии и лабораторных показателей активности заболевания (повышенной СОЭ, лейкоцитоза и увеличенного содержания СРП), однако, согласно данным предоставленной документации, у больных с формой B2B3 достоверно чаще имелся тромбоцитоз (p = 0,0481, ДИ = 1,13…8,07).

Перианальные поражения, включавшие в себя анальные трещины, стриктуры анального канала, перианальные свищи и абсцессы, встречались в целом у 47 (22,4 %) больных, что соответствует существующим представлениям, согласно которым, ими страдают 13−43 % пациентов с БК [27, 171]. Имевшие место частые указания на перенесенные в прошлом аноректальные операции, жалобы на прокталгии или дискомфорт в прямой кишке, появление крови на туалетной бумаге отнесены к характерным проявлениям перианальной БК. Следует отметить, что они нуждаются в активном выявлении и сопоставлении с лабораторными показателями активности болезни, так как пациенты обычно не включают их в спектр своих «кишечных» жалоб, считая это проявлением хронического геморроя [14].

При постановке диагноза диарея и гематохезия оставались характерными симптомами воспалительной формы (B1). При осложненных формах (B2, B3, B2B3) достоверно чаще при установлении диагноза наблюдались рвота (p < 0,001, ДИ = 3,26…65,34) и пальпируемый инфильтрат при физикальном осмотре, что соответствует установленному представлению об осложненном течении заболевания [443]. При этом ассоциация обнаружения каких-либо свищей, за исключением перианальных, была установлена только с формами B3 и B2B3 (p < 0,001, ДИ = 3,5…94,2 и p < 0,001, ДИ = 2,8…53,2

соответственно), что полностью согласуется с представлением о клиническом течении пенетрирующих осложнений [38].

В целом осложнения БК установлены у 163 (78 %) больных, в том числе перианальные, что, в свою очередь, подтверждает встречаемость перинальных осложнений у пациентов с неосложненной формой БК. Считается установленным, что форма БК связана с ее локализацией [445, 485]. Однако в ходе анализа осложнений заболевания их связь с локализацией болезни при постановке диагноза не установлена ($p > 0,05$).

ВКП при установлении диагноза имелись у 36,2 % больных, что соответствует данным других авторов, согласно которым, ими страдают около 35−40 % пациентов с ВЗК [44, 196]. Наличие у 13,8 % пациентов более одного ВКП согласуется с мнением консенсуса ECCO об увеличении вероятности развития ВКП у больных, уже имеющих одно ВКП [196].

Мы не установили достоверную связь ВКП с формой заболевания ($p > 0,05$), тогда как в исследовании L. Lakatos и соавт. [253] периферическая артропатия ассоциировалась с пенетрирующей БК.

Мы не выявили связь ВКП с полом у больных БК, тогда как M. Barreiro-de Acosta и соавт. [44] обнаружили ассоциацию женского пола с риском развития ВКП. По данным Консенсуса ECCO из ВКП при ВЗК, поражения глаз в виде ирита или увеита чаще встречаются у женщин, тогда как анкилозирующий спондилит — у мужчин [196]. Вероятно, для выявления различий необходима большая выборка. В нашей когорте наиболее частым ВКП была периферическая артропатия с установленной частотой 23,3 %, что согласуется с данными L. Lakatos и соавт. [253], согласно которым, из ВКП чаще встречались поражения суставов (22,4 %). Периферическая артропатия ассоциировалась с постепенным характером начала болезни ($p = 0,0275$, ДИ = 0,1…0,83), но не с ее локализацией, тогда как в ранее опубликованных результатах R.G. Farmer и соавт. [149] выявлена связь периферического артрита с колитом Крона. Считается, что в целом ВКП наиболее часто возникают при вовлечении в патологический процесс толстой кишки [44, 196].

В нашей когорте спондилоартрит, подтвержденный заключением ревматолога, наблюдался у 3,81 % больных на момент включения в исследование, тогда как по данным O. Palm и соавт. [362] в ходе 6-летнего наблюдения 521 больного ВЗК распространенность спондилоартрита составила 22 %. Частота встречаемости спондилоартрита у больных ВЗК, достигающая в среднем 20 %, свидетельствует об общности их патогенеза [196]. При проведенном исследовании полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) обнаружены общие гены, к которым относятся: IL23R, IL12B, STAT3 и PTGER4, связанные с Th17, кроме того, CARD9, связанный с NF κB, а также ILR2 и ORMDDL3, участвующие в иммунных реакциях. Эти ассоциации подтверждают общий генетический фон БК и спондилоартрита за рамками основного комплекса гистосовместимости [77, 140, 513].

Мы установили связь спондилоартрита с локализацией L3 (p = 0,0013, ДИ = 2,0…138,14), что не противоречит установленным данным об ассоциации спондилоартрита с вовлечением в патологический процесс толстой кишки [196, 381, 504]. Мы не выявили зависимость частоты встречаемости ВКП в зависимости от длительности анамнеза, что не согласуется с мнением консенсуса ECCO относительно увеличения вероятности развития ВКП с увеличением длительности заболевания [196]. Низкая частота верификации осевых поражений в нашей когорте больных обусловлена в основном ретроспективной оценкой анамнеза при установлении диагноза, без специального последующего ревматологического обследования всех больных.

Указания на афтозный стоматит в анамнезе или верификация его при установлении диагноза стоматологом, специалистом по ВЗК, встречались у 12,4 % больных. При этом выявлена ассоциация афтозного стоматита с терминальным илеитом (p = 0,032, ДИ = 1,163…6,174) и достоверно редкая встречаемость его при колите Крона (p = 0,007, ДИ = 0,011…0,673), что позволяет рассматривать слизистую оболочку полости рта как сегмент верхнего отдела ЖКТ и указывает на необходимость активного поиска поражений верхнего отдела ЖКТ при афтозном стоматите у больного с установленной БК [197, 389, 390, 504].

Мы поддерживаем мнение L. Lakatos и соавт. [253] о необходимости комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению больных ВЗК с ВКП.

Таким образом, установленные различия в частоте встречаемости симптомов и осложнений, а также особенности характера дебюта заболевания, позволили установить симптомокомплексы, характерные для клинических форм БК B1, B2, B3 и B2B3.

Предполагалось отсутствие каких-либо взаимозависимостей между клиническими симптомами и прогрессированием анатомических повреждений при БК [102]. Анализ связи клинических симптомов с лабораторными показателями и эндоскопическим индексом активности показал, что осложненные клинические формы БК (B2, B3, B2B3) чаще ассоциировались с более высокой балльной оценкой индекса Харви — Брэдшоу [198]. Мы не установили зависимость Индекса Харви — Брэдшоу от длительности анамнеза (задержки диагноза) и характера дебюта, однако выявили корреляцию с лабораторными показателями на момент постановки диагноза. Более низкая концентрация гемоглобина и более высокое содержание нейтрофильных лейкоцитов ассоциировались с балльной оценкой индекса Харви — Брэдшоу, соответствовавшей среднетяжелой активности БК при установлении диагноза.

Слабая прямая корреляция индекса Харви — Брэдшоу с тромбоцитозом ($r = 0,21$, $p < 0,05$) и содержанием палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,29$, $p < 0,01$) подтверждается данными предыдущих исследований, демонстрирующих низкую значимость клинических симптомов в прогнозе активности БК [62, 147, 198, 506]. С другой стороны, опрос, проведенный в 2011 г. в Швейцарии, продемонстрировал предпочтение большинства практикующих гастроэнтерологов ориентироваться на клинические симптомы при оценке активности ВЗК [453].

Мы установили зависимость балльной оценки индекса Харви — Брэдшоу с осложненной формой БК, что согласуется с результатами, полученными L. Durko и соавт, [141] которые установили более частую встречаемость индекса активности БК (CDAI) больше 170 баллов у больных с формами B2 и B3, по сравнению с формой B1. Мы получили слабую корреляцию индекса

Харви — Брэдшоу с упрощенной эндоскопической балльной оценкой БК (SES-CD), что отмечено также в работах других авторов, в которых индексы клинической активности слабо коррелируют с эндоскопической воспалительной активностью [410, 472]. В работе A. M. Schoepfer и соавт. [452] также получена слабая корреляция клинического индекса тяжести БК (CDAI) с балльной оценкой SES-CD (r = 0,38). Ранее также была выявлена слабая корреляция клинической оценки CDAI и балльной оценки SES-CD (r = 0,371) [477]. Однако мы установили связь Индекса Харви — Брэдшоу с отдельными компонентами SES-CD — подход к эндоскопической оценке, который в одном из недавних клинических исследований определял полное заживление слизистой оболочки как балл 0 относительно размера язв (компонент SES-CD) во всех исследуемых сегментах в ходе илеоколоноскопии [130].

Установленная корреляция индекса Харви — Брэдшоу с балльной оценкой отдельных компонентов SES-CD позволила нам в дальнейшем при анализе эндоскопических показателей использовать данный подход — оценку суммы отдельных составляющих индекса SES-CD в каждом сегменте.

Таким образом, с учетом данных анамнеза, факторов риска и клинической картины при установлении диагноза установлено, что выделенная нами клиническая форма B2B3 изначально включает в себя клинические симптомы обструкции, характерные для формы B2, а также указание на перенесенную в прошлом аппендэктомию, которая, в свою очередь, ассоциировалась с пенетрирующими осложнениями.

К моменту манифестации клиническая модель формы B2B3 включала в себя симптомы и стриктурирующих, и пенетрирующих осложнений (рисунок 3.59).

Это заставляет по-новому взглянуть на классификацию БК у взрослых, мотивируя на поиск генетических и серологических маркеров различных фенотипов болезни [282].

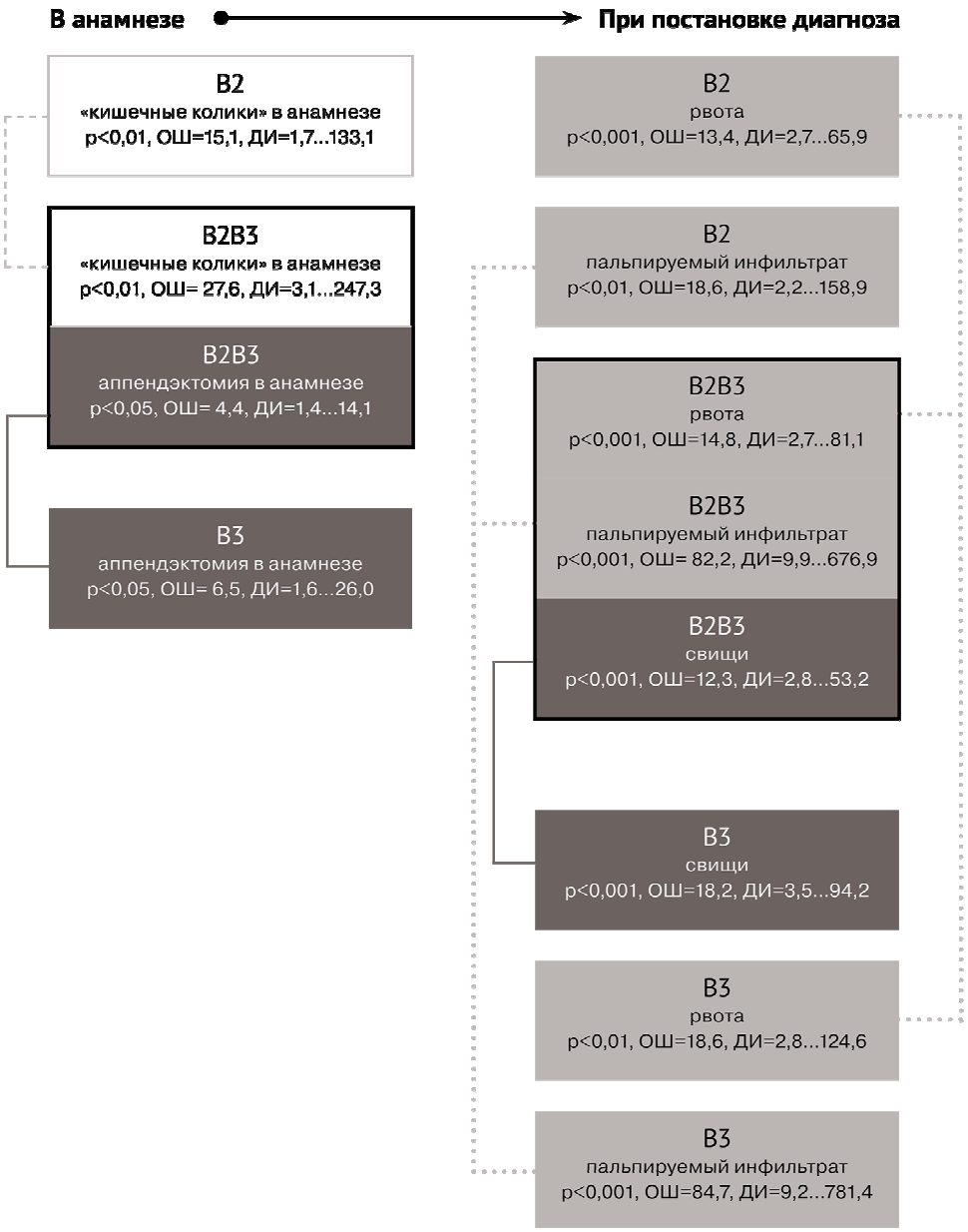


Рисунок 3.59. Клинические особенности формы B2B3 в анамнезе и при установлении диагноза.

4.3. Анализ и обсуждение результатов лабораторных исследований

Анализ лабораторных показателей позволил установить достоверно более частый тромбоцитоз у больных с формой B2B3 (p = 0,0033, ДИ = 1,87…117,28), что позволило рассматривать тромбоцитоз как характерный признак пенетрирующей со стриктурами формы БК. В свою очередь, дос-

товерно реже тромбоцитоз при постановке диагноза ассоциировался с воспалительной формой БК ($p < 0,05$). Не установлена ассоциация тромбоцитоза на момент постановки диагноза с локализацией БК, осложнениями и перианальными поражениями ($p > 0,05$). Известно, что реактивный тромбоцитоз — повышение концентрации циркулирующих тромбоцитов в период клинической активности у пациентов ВЗК — результат аномального тромбопоэза, регулируемого тромбопоэтином, продукция которого печенью увеличивается под влиянием медиаторов воспаления, особенно IL-6 [233]. В недавнем исследовании выявлена корреляция содержания тромбоцитов и лабораторных показателей дефицита железа, а также содержания СРП и баллов индекса Харви — Брэдшоу, что подтверждает многофакторность реактивного тромбоцитоза, в генезе которого главное место занимают активное воспаление и дефицит железа [514]. Согласно нашим данным, тромбоцитоз чаще наблюдался у больных с анемией ($p < 0,05$), что согласуется с данными K. Dan [120].

Пациентам с тромбоцитозом при установлении диагноза чаще требовалось назначение системных стероидов ($p < 0,05$). Анализ исходов показал, что изначальный тромбоцитоз являлся фактором риска экстренной госпитализации и оперативного лечения в ходе последующего наблюдения, а по завершении периода наблюдения — осложненных форм БК ($p = 0,0275$). В целом более выраженный изначально тромбоцитоз в ходе последующего наблюдения ассоциировался с увеличением частоты прогрессирования по данным МРЭ и послеоперационного рецидива, а также потребностью в назначении системных стероидов по завершении исследования ($p < 0,05$).

Таким образом, тромбоцитоз можно рассматривать как характерный признак пенетрирующей со стриктурами формы БК (B2B3), а также фактор риска краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов. Содержание тромбоцитов больше 420×10^9/л при постановке диагноза являлось фактором риска прогрессирования БК.

Анемию определяли, согласно критериям ВОЗ [174]. Анализ частоты встречаемости показал ее наличие у 101 (65 %) больного, что соответствует

данным исследований, согласно которым, при установлении диагноза около двух третей больных ВЗК страдают анемией [52, 129]. Среди обследуемых нами больных частота анемии не зависела от возраста, более низкое среднее содержание гемоглобина было у женщин ($p = 0,0091$). У курильщиков достоверно чаще содержание гемоглобина было нормальным ($p < 0,05$), что укладывается в представление о распространенности анемии у больных с ВЗК от 8,8 до 73,7 %, в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и статуса курения [59, 519]. При установлении диагноза анемия встречалась достоверно реже при воспалительной форме БК ($p < 0,047$), несмотря на более частое наличие крови в кале у больных с этой формой заболевания, что подтверждает многофакторность ее генеза [174, 183, 185]. Достоверно чаще анемия встречалась у больных с формой В2В3, при этом с более низким содержанием гемоглобина ассоциировались такие осложнения, как интраабдоминальный абсцесс и кишечная непроходимость ($p < 0,05$), а также потребность в хирургическом лечении при установлении диагноза ($p < 0,05$). Кроме того, анемия ассоциировалась с фульминантным началом БК ($p < 0,05$), что подтверждает ее связь с осложненным течением заболевания. Большая воспалительная нагрузка приводит к анемии хронического заболевания, которая обусловлена прямым подавлением эритропоэза в костном мозге, а также гиперпродукцией гепсидина печенью, приводящей к блокаде транспорта железа из макрофагов в ретикулоэндотелиальную систему и далее в эритробласты, что приводит к так называемому фунциональному дефициту железа [71]. Анализ исходов показал, что изначальная верификация анемии ассоциировалась в ходе дальнейшего наблюдения с повышением лабораторных показателей активности заболевания, потребностью в экстренной госпитализации ($p < 0,05$), что согласуется с ранее установленной связью анемии с частотой госпитализаций [145]. Кроме того, мы установили отсутствие ответа на терапию и прогрессирование по данным эндоскопии в конце периода наблюдения у больных с анемией при постановке диагноза ($p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на более редкую встречаемость явной гематохезии, анемия является характерным признаком формы В2В3, а также фак-

тором риска хирургических вмешательств при установлении диагноза и экстренных госпитализаций в ходе последующего наблюдения.

Мы не установили различий в частоте лейкоцитоза периферической крови в зависимости от фенотипа БК ($p > 0,05$). В целом он наблюдался у 46 % больных. При постановке диагноза лейкоцитоз ассоциировался с потребностью в назначении системных стероидов и тиопуринов ($p < 0,05$), что в целом отражает принципы лечения активной БК. Ранее показана суммарная точность лейкоцитоза в верификации эндоскопически активной БК, составляющая 54 % — ниже, чем диагностическая точность содержания СРП (66 %), а также ФК (87 %), что предполагает редкое использование данного лабораторного маркера при оценке активности БК [452, 490]. Изначальное отсутствие лейкоцитоза являлось предиктором более благоприятных исходов — отсутствия ухудшения при оценке ответа на индукционную терапию, более частое назначение ректальных форм стероидов в ходе последующего наблюдения ($p < 0,05$). Однако важно отметить, что отсутствие лейкоцитоза при постановке диагноза ассоциировалось с риском развития лейкопении при оценке ответа на терапию ($p < 0,05$), что заставляет рекомендовать более тщательный контроль миелотоксичности у больных с нормальной величиной лейкоцитов при назначении тиопуринов. В двух исследованиях при помощи однофакторного анализа выявлен лейкоцитоз в качестве прогностического фактора послеоперационного рецидива [81, 201]. В ходе длительного (в среднем 2,8 года) наблюдения 989 педиатрических больных БК при однофакторном анализе ($HR = 2,85$, $p = 0,02$) с лейкоцитозом был связан риск хирургического вмешательства [191]. В другом исследовании, лейкоцитоз более 10×10^9/л (ОШ = 4,38, ДИ = 2,10…9,13) являлся независимым предиктором ургентных находок при КТ брюшной полости [224]. Однако мы не установили прогностически значимой пороговой величины лейкоцитоза в качестве независимого предиктора краткосрочных и долгосрочных исходов.

Установлена слабая корреляция содержания палочкоядерных лейкоцитов с клиническим индексом активности Харви — Брэдшоу на момент постановки

диагноза (r = 0,29, p = 0,0027). Повышение содержания палочкоядерных лейкоцитов (6 % и больше) при постановке диагноза достоверно чаще ассоциировалось с назначением стероидов и тиопуринов ($p < 0,05$), причем потребность в назначении тиопуринов достоверно чаще возникала и при коррекции лечения ($p < 0,05$), тогда как изначально нормальное содержание палочкоядерных лейкоцитов (меньше 6 %) ассоциировалось с назначением при коррекции терапии будесонида ($p < 0,05$) или вообще отсутствием назначения какого-либо лечения в ходе последующего наблюдения ($p < 0,05$). Важно отметить, что в дальнейшем этим пациентам достоверно чаще потребовались госпитализация, а также усиление терапии тиопуринами и ципрофлоксацином ($p < 0,05$). Резюмируя, следует подчеркнуть, что лечащим врачам не следует ориентироваться на нормальные показатели данного признака для принятия долгосрочных терапевтических решений без учета других лабораторных показателей.

СОЭ является косвенным показателем воспаления, в основном за счет увеличения вязкости плазмы вследствие выработки белков острой фазы реагирования, но ее величина зависит от анемии и полицитемии, а также от других заболеваний и физиологических состояний, таких как старение и беременность, что снижает его точность и специфичность при ВЗК [324]. Мы не установили зависимости величины СОЭ от фенотипических особенностей БК, тогда как ранее продемонстрирована ассоциация ее средней величины с локализацией в толстой кишке, в то время как поражение тонкой кишки было связано с отсутствием каких-либо изменений [436]. В свою очередь, увеличение СОЭ при постановке диагноза ассоциировалось с анемией, наличием осложнений в виде воспалительного инфильтрата и стриктуры кишки, а также потребностью в назначении стероидов, метронидазола и ципрофлоксацина ($p < 0,05$), что полностью соответствует представлению об осложненном течении БК и существующих терапевтических подходах.

Мы выявили устойчивую умеренную корреляцию величины СОЭ с балльной оценкой упрощенного эндоскопического индекса SES-CD (r = 0,34, p = 0,0004), что свидетельствует о способности величины СОЭ отражать

бремя воспалительной нагрузки на слизистую оболочку и согласуется с мнением авторов о недостаточности данных относительно информативности и пользы применения обычных лабораторных исследований при ВЗК [508]. Ранее C. Brignola и соавт. [72] выявили, что величина СОЭ являлась предиктором клинического исхода на 18-м месяце наблюдения больных с ремиссией БК с точностью 88 %. Проведенный нами анализ исходов позволил установить ассоциацию увеличения СОЭ при постановке диагноза с неблагоприятными исходами при оценке ответа на терапию в виде повышения лабораторных показателей активности болезни, потребности в назначении иммуносупрессоров и оперативном вмешательстве ($p < 0,05$), а также повышения лабораторных показателей активности БК и экстренной госпитализации в ходе последующего наблюдения ($p < 0,05$). Однако связь величины СОЭ с исходами по завершении периода наблюдения мы не установили. Таким образом, повышение СОЭ является характерным признаком осложненной БК, коррелирущим с эндоскопической активностью, и является фактором риска неблагоприятных краткосрочных и среднесрочных исходов.

СРП является острофазовым маркером воспаления, наиболее изученным лабораторным показателем при ВЗК [508]. Относительно короткий период полураспада делает его более отзывчивым индикатором острого воспаления, чем большинство других острофазовых белков [324]. Содержание СРП хорошо коррелирует с клинической, эндоскопической, гистологической и рентгенологической активностью БК [82, 406, 475]. Однако следует отметить, что у 25 % больных с клинической ремиссией и умеренной эндоскопической активностью БК значение СРП может быть в пределах нормы, что объясняется вариабельностью гена этого протеина [124, 161]. При типичном острофазовом ответе гепатоциты продуцируют СРП в ответ на провоспалительные цитокины, главным образом, IL-6, ФНО-α, и IL-1b [225, 324]. Установлено, что у пациентов с БК экспрессия СРП осуществляется также адипоцитами брыжейки [382]. Кроме того, его функционирование у больных БК не зависит от физиологических и патологических состояний и содержания СРП в плазме

крови [507], поэтому продукция СРП печенью может являться единственным фактором, определяющим его содержание в плазме крови, предполагая возможности использования СРП в качестве ценного маркера для диагностики и мониторинга пациентов с БК [251]. Собственные данные демонстрируют увеличение содержания СРП вне зависимости от фенотипа БК, что согласуется с данными других исследований, при которых не обнаружено различий содержания суррогатных маркеров в зависимости от поведенческого фенотипа БК [241, 251, 452]. Также мы не обнаружили зависимость содержания СРП от балльной оценки индекса Харви — Брэдшоу ($p > 0,05$), что согласуется с мнением других исследований о слабой корреляции содержания СРП и клинических индексов активности БК [147, 477]. Вместе с тем при постановке диагноза достоверно чаще отмечено повышение концентрации СРП у больных с ВКП в виде спондилоартропатии и осложнениями в виде свищей ($p < 0,05$), что, наряду с другими признаками, свидетельствовало о высокой активности системного воспаления. Выявлена корреляция индекса эндоскопической активности SES-CD с содержанием СРП при постановке диагноза и в ходе наблюдения ($p < 0,05$). Она оказалась менее значимой, чем в исследовании A. M. Schoepfer и соавт. [452], обнаруживших в целом хорошую корреляцию содержания СРП и SES-CD ($r = 0,53$), но при этом, отсутствие способности СРП быть в качестве маркера, позволяющего отличить эндоскопически неактивное заболевание (0–3 балла SES-CD) от БК легкой степени эндоскопической активности (4–10 баллов).

Исследования содержания СРП в ходе наблюдения пациентов с клинической ремиссией БК показали различные результаты. В более раннем исследовании M. Boirivant и соавт. [64] частота рецидивов в течение года не зависела от концентрации СРП, однако ко второму году наблюдения обострения чаще наблюдались у больных с постоянно высоким содержанием СРП. В ретроспективном анализе B. H. Barnes и соавт. [43] продемонстрировано несоответствие клинической ремиссии БК стойкому увеличению СОЭ, тогда как наблюдалось полное соответствие клинической ремиссии нормальному содержанию

СРП у детей с БК, длительно получавших тиопурины. Это заставило авторов сделать вывод о большей надежности СРП в качестве косвенного показателя воспаления, чем СОЭ, при этом они подчеркивают возможность стойкого повышения величины СОЭ при нормальном содержании СРП у длительно получающих тиопурины детей с ремиссией БК [43]. С другой стороны, в более ранней работе показана полезность величины СОЭ в качестве объективного показателя воспаления, который не маскируется назначением системных стероидов [300]. Вопрос об информативности концентрации СРП в оценке ремиссии БК у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, представляется крайне важным, поскольку СРП является одним из объективных критериев ответа на терапию и суррогатным маркером контроля активности воспаления.

Повышенное содержание СРП при постановке диагноза ассоциировалось с назначением системных стероидов и азатиоприна ($p < 0,05$), а также с последующей коррекцией лечения назначением тиопуринов ($p < 0,05$), демонстрируя высокую потребность в тиопуринах в ходе всего наблюдения больных с изначально высокой активностью болезни, что согласуется с результатами недавнего исследования J. H. Kwon и соавт. [251], которое показало ассоциацию высокого содержания СРП (больше 20 мг/л) с назначением системных стероидов при постановке диагноза. Прогностически значимой для потребности в назначении иммуносупрессоров в ходе всего периода наблюдения, являлось установленное нами содержание СРП больше 22 мг/л ($p < 0,05$), что согласуется с выводами J. H. Kwon и соавт. [251] о значительно более высоком совокупном использовании азатиоприна и анти-ФНО-препаратов в группе больных БК с содержанием СРП больше 20 мг/л.

В свою очередь, несмотря на то, что изначально нормальное содержание СРП, устанавливаемое нами у каждого пятого больного при постановке диагноза, ассоциировалась с отсутствием ухудшения и потребности в усилении терапии при оценке ответа на лечение, в ходе последующего наблюдения частота назначения иммуносупрессоров достоверно увеличилась ($p < 0,05$). С учетом влияния терапии, возрастающая потребность в более агрессивном

лечении возможно была обусловлена отсутствием назначения мощной адекватной базисной терапии больным с низким содерджанием СРП при постановке диагноза. Таким образом, исходно низкая концентрация СРП, как и палочкоядерных лейкоцитов, не должна влиять на принимаемое решение относительно долгосрочной терапевтической стратегии. Это согласуется с низкой (29 %) отрицательной прогностической значимостью концентрации СРП больше 5 мг/л в прогнозе эндоскопически активной БК [452]. В свою очередь, анализ долгосрочных исходов показал величину содержания СРБ 40 мг/л и больше фактором риска потребности в сокращении интервала введения инфликсимаба к периоду завершения наблюдения ($p < 0,05$), что согласуется с данными исследований о более плохом ответе на инфликсимаб у больных с изначально высоким значением СРП, что обусловлено, вероятно, более тяжелым течением заболевания или более высоким клиренсом препарата [304].

Таким образом, концентрация СРП при установлении диагноза больше 22,0 г/л — предиктор потребности в назначении иммуносупрессоров, тогда как концентрация 40,0 мг/л и больше — фактор риска необходимости оптимизации дозы инфликсимаба в долгосрочной перспективе.

Содержание ФК не зависело от фенотипа БК ($p > 0,05$) и составляло в среднем 572 ± 50 мкг/г (от 9 до 1378 мкг/г), что согласуется с данными предыдущих исследований [452].

В свою очередь, корреляция концентрации ФК с индексом Харви — Брэдшоу ($r = 0,43$, $p < 0,05$), свидетельствовала о значимости его в качестве лабораторного маркера клинической активности заболевания, что было выявлено в других исследованиях [446, 452]. Мы не установили связи концентрации ФК с общей балльной оценкой эндоскопического индекса SES-CD, тогда как в других исследованиях была обнаружена умеренная и сильная корреляция концентрации ФК с балльной оценкой SES-CD с чувствительностью до 81 % и специфичностью до 100 %, причем с большей точностью и более высокой средней концентрацией ФК при локализации L3, чем L1 и L2 [288, 452, 470]. В свою очередь, мы обнаружили меньшую среднюю концен-

трацию ФК при поражении верхнего отдела ЖКТ (L4) и максимальную — при илеоцекальной локализации (L1). Попытка сравнить определяемую эндоскопически активность БК и концентрацию ФК была предпринята J. Langhorst и соавт. [259], которые применили разработанную ими бинарную систему (активная в сравнении с неактивной БК) эндоскопической оценки и получили умеренную корреляцию (r = 0,35). Однако при попытке авторов использовать 4-уровневую градацию эндоскопической активности, корреляция с отдельными подклассами эндоскопической шкалы отсутствовала [259].

Мы впервые оценили взаимосвязь концентрации ФК и составляющих индекса SES-CD. Получена средней силы корреляция концентрации ФК с суммарной протяженностью изъязвлений слизистой оболочки (компонент SES-CD) в ходе наблюдения (r = 0,55, p = 0,0048), которая сохранялась по завершении исследования (r = 0,38, p = 0,0315).

Ранее было выявлено, что концентрация ФК меньше 250 мкг/г ассоциируется с заживлением слизистой оболочки с чувствительностью 94 % и специфичностью 62 %, тогда как концентрация ФК 250 мкг/г и больше связана с наличием купных изъязвлений с чувствительностью 60,4 % и специфичностью 79,5 %, при значимой корреляции содержания ФК и индексов эндоскопической активности SDEIS и SES-CD [128]. В другом исследовании пороговое значение концентрации ФК 272 мкг/г являлось предиктором эндоскопической ремиссии или послеоперационного рецидива с лучшей корреляцией при илеоколите (r = 0,879, p = 0,001) и менее значимой при локализации в подвздошной кишке (r = 0,437, p = 0,016) [288]. Наконец, A. M. Schoepfer и соавт. [452] выявили высокую положительную прогностическую значимость концентрации ФК 70 мкг/г и больше с чувствительностью (89 %), специфичностью (72 %) и точностью (87 %), в прогнозе эндоскопически активной БК Однако мы не установили связи протяженности изъязвлений с конкретным значением концентрации ФК. В целом илеоколоноскопия при БК не всегда позволяет оценить протяженность воспаления в тонкой кишке и трансмуральность ее поражения, что объясняет несоответствие в ряде случаев концентрации ФК данным эндоскопической визуализации [440].

В свою очередь, анализ исходов показал, что концентрация ФК при постановке диагноза 800 мкг/г и больше ассоциировалась с потребностью в назначении системных стероидов, тиопуринов ($p > 0,05$), с чем, вероятно, было связано достижение более частой клинической ремиссии в ходе последующего наблюдения ($p < 0,05$). В недавнем исследовании более высокая средняя концентрация ФК была фактором риска недостаточного ответа на анти-ФНО-α-терапию у детей с ВЗК, при этом средняя концентрация ФК до начала лечения составляла 817 мкг/г [243]. В большой ретроспективно оцениваемой когорте (наблюдение в среднем 40 мес), у больных с прогрессирующей БК концентрация ФК была значительно выше, чем у пациентов без прогрессирования заболевания (среднее значение 586 мкг/г в сравнении с 289 мкг/г) [235]. В проспективном исследовании P. Molander и соавт. [330] продемонстрировали роль повышения концентрации ФК в качестве предиктора клинического и эндоскопического обострения у больных с ремиссией БК после прекращения анти-ФНО-α-терапии, причем в момент обострения у 27 % пациентов концентрация ФК была меньше 100 мкг/г, что позволило авторам высказаться в пользу мониторинга концентрации данного маркера, нежели однократного измерения.

Собственный анализ долгосрочных исходов показал, что концентрация ФК 800 мкг/г и больше при постановке диагноза ассоциировалась с потребностью в назначении анти-ФНО-α-препарата в ходе последующего наблюдения и по завершении исследования ($p < 0,05$), тогда как концентрация ФК меньше 300 мкг/г была связана с отсутствием назначения какого-либо лечения по завершении периода наблюдения ($p < 0,05$).

Таким образом, хорошая корреляция концентрации ФК с клиническим индексом Харви — Брэдшоу и эндоскопической оценкой протяженности изъязвлений позволяет использовать его в качестве суррогатного маркера для мониторинга активности БК. Величина ФК больше 800 мкг/г при установлении диагноза является фактором риска потребности в назначении анти-ФНО-α-препаратов в ходе последующего 5-летнего наблюдения больных.

4.4. Анализ и обсуждение результатов серологического исследования

Взаимосвязь статуса ASCA и фенотипа БК не всегда однозначна. В ряде научных работ выявлено, что обнаружение серологически выявляемой реактивности к микробным антигенам предшествует установлению клинического диагноза БК и может быть связано с более агрессивным течением заболевания, формированием стриктур, пенетрирующих осложнений или потребностью в хирургическом вмешательстве [29, 138].

Мы установили одинаковую частоту встречаемости ASCA-IgA и ASCA-IgG, что соответствует данным A. Eser и соавт. [146], тогда как в исследовании R. S. Choung [88] намного чаще верифицировались ASCA-IgA. В целом ASCA-позитивность установлена у 30 % больных БК, тогда как другими авторами выявлена большая частота ASCA-позитивности при БК, достигающая 60–75% [88, 146].

В нашем исследовании ASCA-IgA не встречались у больных с пенетрирующей формой без стриктурирующих осложнений (B3). Малая репрезентативность выборки не позволяет сделать окончательных выводов, однако указывает на целесообразность более тщательного исследования ASCA-статуса у больных с данной формой БК. В доступных публикациях указывается на связь ASCA-позитивности и осложненных форм БК без верификации фенотипов B3 и B2B3 [154].

Мы установили ассоциацию ASCA-IgA с колитом Крона (L2), что согласуется с данными других авторов о встречаемости ASCA-IgA с перианальными поражениями у больных с дистальным колитом ($p < 0,001$) [232]. Однако мы не выявили прямой связи статуса ASCA с перианальными поражениями.

Интересно, что ASCA-IgA достоверно чаще встречались у ранее куривших, но не у продолжающих курить больных ($p < 0,05$), что согласуется с данными C. van Kemseke и соавт. [234], которые обнаружили минимальный процент курильщиков среди ASCA-IgA-позитивных больных. Позже другими авторами был сделан вывод о возможном влиянии курения на иммунный

ответ слизистой оболочки кишечника на микробиоту [350]. С учетом влияния лечения мы установили достоверную связь ASCA-IgA-позитивности с непереносимостью тиопуринов ($p < 0,05$), что мы рассматривали как находку, которая нуждается в отдельном исследовании. Недавно R. S. Choung и соавт. [88] установили прогностическую роль ASCA-IgA и ASCA-IgG в развитии осложненных форм БК с чувствительностью 87,5 и 83,3 % и специфичностью 47,4 % и 55,3% соответственно.

В нашем исследовании наличие антител ASCA-IgG ассоциировалось с более молодым средним возрастом на момент установления диагноза ($p < 0,05$), а также с плохими исходами по завершении исследования — отсутствием клинической ремиссии, неэффективностью тиопуринов, клиническим ухудшением, прогрессированием заболевания по данным эндоскопии, в том числе, послеоперационным рецидивом ($p < 0,05$), что не противоречит мнению других авторов [29, 461, 462].

Кроме того, к времени завершения периода наблюдения чаще встречалась осложненная форма БК ($p < 0,05$), что согласуется с данными C. N. Bernstein и соавт. [55], согласно которым, наличие ASCA-IgG при постановке диагноза достоверно связано с развитием спустя 9−10 лет пенетрирующих и стриктурирующих осложнений. Недавно высказано предположение о полезности использования панели антител в прогнозировании прогрессирования заболевания [883, 95].

В случае обнаружения нами присутствия обоих антител ASCA-IgA и ASCA-IgG, имевшее место у 15 % больных, увеличивалась частота прогрессирования БК по данным эндоскопии по завершении периода наблюдения ($p < 0,05$), что позволяет согласиться с мнением авторов о необходимости тщательного мониторинга, а также раннего агрессивного лечебного подхода у ASCA-позитивных больных [88, 530].

Сочетание ASCA и pANCA не встречалось ни у одного больного, что согласуется с мнением большинства исследований, относительно их специфичности [403, 432].

В свою очередь, антитела pANCA имелись у 5 (6 %) больных, причем клиническая манифестация болезни была подобна картине язвенного колита (UC-like), о чем упоминалось ранее в работах некоторых авторов [432, 502]. Ухудшение по данным эндоскопии в конце периода наблюдения, более того, с сегментарным поражением в виде булыжной мостовой и высоким риском формирования стриктуры ободочной кишки, наблюдалось у 2 из 5 больных с pANCA-позитивностью. Впервые термин «ЯК-подобный фенотип БК» был введен в 1996 г и относился к случаям левостороннего колита с клиническими симптомами ректального кровотечения с примесью слизи, императивностью, а также лечением с помощью местных средств, что в последующем было поддержано другими исследованиями [222, 354, 502]. Наряду с клинической гетерогенностью больных БК позднее была выявлена гетерогенность иммунного ответа [258]. Особенности фенотипа pANCA можно объяснить результатами недавнего генетического исследования, при котором обнаружена ассоциация почти 200 одиночных нуклеотидных полиморфизмов при ВЗК, причем большинство из них встречаются и при ЯК, и при БК [83]. Но трансмуральное воспаление, характерное для БК, маскирующееся симптомами и эндоскопическими признаками ЯК, не контролируется препаратами 5-АСК, широко назначаемыми при ЯК, что ведет к постепенному прогрессированию болезни, формированию дистальных стриктур и к потребности наложения пожизненной колостомы. Это свидетельствует о необходимости более внимательного подхода к симптомам, эндоскопической картине, заключению морфолога и ответу на терапию, а также своевременного использования в сомнительных случаях методов визуализации в разных плоскостях (МР-энтероколонография, эндоанальное УЗИ).

Панель серологических маркеров при ВЗК может быть использована для стратификации пациентов на более однородные подгруппы относительно риска прогрессирования заболевания, что позволит соотнести серологические маркеры с генотипами и клиническими фенотипами и улучшить понимание патофизиологии ВЗК [258, 324].

Таким образом, исследование комбинации сывороточных антител ASCA и pANCA позволяет дифференцировать особенности фенотипа БК и оценивать прогноз течения заболевания. Обнаружение ASCA-позитивности — специфический признак БК, прогностический фактор формирования осложненных форм и неблагоприятных долгосрочных исходов.

4.5. Анализ и обсуждение результатов генетического исследования

Мы не установили ассоциации вариантов генов NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu3020finsC), ФНО-α (-308G/A), ATG16L1 (841*A/G), JAK2 (1358*C/A) с конкретным фенотипом БК у больных исследуемых групп, что согласуется с результатами целого ряда других исследований [41, 274, 295]. Мета-анализ, проведенный J. Adler и соавт. [18] показал, что сложность патогенеза БК предполагает участие большего числа генетических факторов в развитии патологического процесса, нежели наличие или отсутствие одной мутации, которая определяла бы фенотип клинической формы болезни. Ранее было показано, что основные варианты NOD2/CARD15 (Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007insC) тесно ассоциированы с подвздошной локализацией болезни и стенозирующим фенотипом [15, 274]. Однако в нашем исследовании не установлена связь данных вариантов NOD2/CARD15 с определенной локализацией БК.

По крайней мере, одна аллель риска гена NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp или Leu3020finsC) имелась у 29 (31,8 %) больных, что согласуется с данными, полученными из исследования Бразильской популяции больных БК [41], тогда как, по данным Европейских исследований, встречаемость по меньшей мере, одной аллели риска у больных БК была выше, составляя 30–50% [274, 318]. Можно предположить, что разница частот встречаемости полиморфных вариантов риска развития БК (в частотности, гена NOD2/CARD15) может быть одной из причин различий в распространенности БК в исследуемых популяциях.

Частота встречаемости Leu3020finsC в гомозиготном состоянии составила 11 %, в гетерозиготном — 16 %. В ранее опубликованном нами исследовании полиморфизм аллели 3020*insC/insC в гомозиготном состоянии обнаружен у 3,6 % больных БК при отсутствии его у больных ЯК и в популяционном контроле, причем частота полиморфизма 3020*insC/insC была в 2,5 раза выше среди пациентов с БК, по сравнению с популяционной выборкой Северо-Западного региона РФ (9,1 % и 3,6 %, p = 0,009), что повышает риск развития БК почти в 2,7 раза [12]. Полиморфизм Leu3020finsC представляет собой инсерцию цитозина в положении 3020 нуклеотидной последовательности гена NOD2/CARD15. Данный генетический вариант приводит к сдвигу рамки считывания и образованию белка, укороченного на 33 аминокислотных остатка. Известно, что белковый продукт гена с аллелью 3020*insC приводит к снижению функции внутриклеточного распознавания молекулы мурамил дипептида бактерий вследствие нарушения активации NF-κB или в передаче сигналов апоптоза, что, в конечном итоге, приводит к повышенной продукции IL-1β и развитию хронического воспаления [210, 274, 301]. В дальнейшем было выявлено, что полиморфизм Leu3020finsC является маркером не только повышенного риска развития БК, но также связан с частотой развития осложненных форм заболевания среди больных БК [12]. Позже обнаружена ассоциация варианта Leu3020finsC в гомозиготном состоянии с более агрессивным фенотипом БК [450]. Не выявив взаимосвязи конкретной группы клинических признаков с какой-то конкретной мутацией NOD2/CARD15, тем не менее, S. Lesage и соавт. [274] установили ассоциацию мутаций с конкретным фенотипическим исходом, продемонстрировав более частую встречаемость стенозов даже у больных с одной мутацией NOD2/CARD15, тогда как только наличие двух мутаций приводило в целом к фенотипу БК, связанному с ранним возрастом начала, илеоцекальной локализации и стриктурирующей форме заболевания.

Анализ клинических исходов показал, что полиморфизм Leu3020finsC ассоциировался с потребностью в экстренной госпитализации и хирургиче-

ском лечении в ходе наблюдения ($p < 0,05$), а также с прогрессированием заболевания по данным МРЭ ($p < 0,05$), что согласуется с результатами исследования популяции больных БК в Польше, а также в Боснии и Герцеговине, показавшем более высокий процент пациентов с полиморфизмом Leu3020fsinsC и Gly908Arg, нуждавшихся в хирургическом лечении [437]. Вероятно, причиной потребности в хирургическом вмешательстве у больных с обнаруженным полиморфизмом Leu3020finsC является интестинальный иммунный ответ, инициирующий процесс фиброгенеза — продукцию Т-клетками основного его цитокина, трансформирующего фактора роста-β и повышение отложения коллагена клетками гладкой мускулатуры и фибробластами в стенке кишечника [69, 314]. По нашим данным, стриктурирующая форма БК на момент постановки диагноза являлась клинической переменной, независимо связанной с потребностью в хирургическом вмешательстве по поводу стриктурирующих осложнений ($p < 0,0001$, ОШ = 4,8, ДИ = 2,3…10,1). Однако в связи с эволюцией БК со временем и изменением фенотипа заболевания на отличный от устанавливаемого при диагнозе, генотипирование пациентов может обеспечить дополнительной информацией для их стратификации по риску прогноза потребности в раннем хирургическом вмешательстве [264, 63]. Полиморфизм Leu3020finsC был установлен также в качестве независимого предиктора послеоперационного рецидива [26]. Онако в другом исследовании не была установлена связь гена NOD2/CARD15 с повторным хирургическим вмешательством при БК [20]. Мы установили связь полиморфизма Leu3020finsC с потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов в ходе наблюдения и по завершении исследования ($p < 0,05$), что свидетельствует о прогрессирующем характере течения заболевания и потребности в более агрессивной терапии.

Частота встречаемости полиморфизма Gly908Arg составила 10 %. Мы впервые обнаружили ассоциацию его с афтозным стоматитом ($p < 0,05$) и развитием перианальных поражений в ходе наблюдения ($p < 0,05$).

С полиморфизмом Arg702Trp была связана фибростенотическая форма БК в итальянской когорте больных БК [60]. В нашем исследовании обнару-

жение Arg702Trp в гомозиготном состоянии ассоциировалось с меньшей задержкой диагноза, меньшей длительностью заболевания, лейкопенией как проявлением миелотоксичности и потребностью в назначении иммуносупрессоров по завершении исследования, что в целом может свидетельствовать о медленно прогрессирующем течении заболевания. Кроме того, более частая эндоскопическая ремиссия по завершении наблюдения указывает на возможную протективную способность миссенс-мутации Arg702Trp гена NOD2/CARD15 функционально-инактивировать амплификацию белка сигнальной трансдукции через NF-κB, в ответ на стимуляцию мурамилдипептида — компонента бактериального пептидогликана стенок грам-положительных и грам-отрицательных бактерий [510].

Встречаемость полиморфизма гена ATG16L1 (841*A/G) составила 75 %. Ранее не установлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей гена ATG16L1 (841*A/G) у пациентов с ВЗК и в контрольной группе [12]. Мы также не установили различия в распределении полиморфизма гена ATG16L1 в исследуемых группах в зависимости от формы БК. Однако полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) в гетерозиготном состоянии ассоциировался с переходом формы В1 в осложненные формы БК ($p < 0,05$). Кроме того, сочетание полиморфных аллелей Leu3020finsC и ATG16L1 достоверно чаще было связано с потребностью в экстренной госпитализации в ходе последующего наблюдения ($p = 0,0437$, ДИ = 1,24…17,96), ухудшением по данным МРТ ($p = 0,0006$, ДИ = 2,49…29,11), осложненной формой БК ($p = 0,0046$, ДИ = 1,83…40,35) и прогрессированием БК ($p = 0,0341$, ДИ = 1,26…12,77) по завершении исследования. Ранее обнаружена корреляция числа аллелей и генотипов риска (NOD2, IBD5, DLG5, ATG16L1, IL23R) с тяжестью заболевания, в частности с молодым возрастом дебюта заболевания и большей потребностью в хирургическом лечении [517]. Предполагалась возможность кумулятивного эффекта комбинации генов при БК, в частности Arg702Trp, Leu3020finsC и ATG16L1 [113]. Считается, что мутации гена ATG16L1 сопровождаются

альтерацией активации ксенофагии при распознавании паттернов внутриклеточных бактерий белком NOD2 [247]. Определена роль NOD2 в процессах индукции аутофагии при непосредственном взаимодействии с ATG16L1 [99, 498]

Наконец, выявлено, что гены ATG16L1 и NOD2 являются компонентами опосредованного аутофагией антибактериального пути, который изменяется клеточно- и функционально-специфическим образом с помощью мутаций, ассоциированных с БК [214, 336].

Известна роль аутофагии в целом ряде процессов, вовлеченных в развитие БК, таких как регуляция NF-κB-сигнального пути, защита от патоген-индуцированной смерти клеток, функционирование клеток Паннета и др. В ходе проспективного наблюдения мы впервые установили связь полиморфизма ATG16L1 (841*A/G) с переходом воспалительной формы в осложненные формы БК, что позволяет рассматривать ее как фактор риска прогрессирования заболевания. Интересно, что в ходе анализа долгосрочных исходов полиморфизм ATG16L1 в сочетании с вариантом Arg702Trp в гомозиготном состоянии был ассоциирован с более частой лабораторной и клинической ремиссией в ходе наблюдения и клинической и эндоскопической ремиссией по завершении наблюдения ($p < 0,05$), что свидетельствует о более мягком клиническом исходе и позволяет рассматривать полиморфизм Arg702Trp в гомозиготном состоянии в качестве протективной аллели относительно клинических исходов.

Встречаемость полиморфизма JAK2 (1358*C/A) составила 79%.

В свою очередь, ранее мы обнаружили, что полиморфизм JAK2 (1358*C/A) являлся маркером повышенного риска развития и БК и ЯК, не являясь строго специфичным для БК [12]. Ген JAK2 — один из генов, отвечающих за дифференцировку Th17-лимфоцитов, имеющих ключевое значение в развитии хронических и аутоиммунных воспалительных заболеваний. Выявлена ассоциация повышенной проницаемости стенки кишечника с 1358*A/C полиморфизмом гена JAK2 и высказано предположение о вовлечении редкого

аллеля 1358*C гена JAK2 в патогенез ВЗК, связанный с повышенной проницаемостью стенки кишечника [393]. Анализ исходов позволил выявить связь полиморфизма JAK2 (1358*C/A) с отсутствием потребности в хирургическом лечении в ходе наблюдения (3-й визит), но с повышением частоты назначения иммуносупрессоров по его завершении. Интересно, что в многоцентровом Европейском исследовании, направленном на определение влияния генов на подверженность определенному фенотипу заболевания, в ходе, не менее чем 10-летнего наблюдения 1528 больных БК, гены NOD2/CARD15 (p = 0,000036) и JAK2 (p = 0,031) были факторами, связанными с подвздошной локализацией БК, однако только ген NOD2/CARD15 был связан со стриктурирующим фенотипом БК (p = 0,00015) и риском резекции кишки (p = 0,00021) [92].

Анализ исходов при сочетании аллелей генов JAK2 (1358*A/C) и NOD2/CARD15 (Arg702Trp) показал более частую эндоскопическую ремиссию по завершении наблюдения, что подтверждает роль обоих полиморфизмов в менее агрессивном проявлении БК относительно фибростенозирующих осложнений и повреждения слизистой оболочки кишечника.

Частота встречаемости полиморфизма гена ФНО-α (-308G/A) составила (20 %). Мы не установили различия в краткосрочных и долгосрочных исходах БК в зависимости от полиморфизма гена ФНО-α (-308G/A). С учетом полученных недавно данных мета-анализа об отсутствии влияния полиморфизмов гена ФНО-α на предрасположенность к БК требуются более детальные исследования фенотипических особенностей заболевания и клинических исходов у больных БК с мутацией гена ФНО-α.

Таким образом, несмотря на отсутствие связи формы заболевания с конкретной мутацией, имеется связь отдельных полиморфизмов генов с конкретными фенотипическими исходами. С плохими исходами и прогрессированием заболевания ассоциирован полиморфизм генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1 (841*A/G). Защитный эффект относительно плохих среднесрочных клинических исходов и прогрессирования БК наблюдался у носителей полиморфизма гена Arg702Trp NOD2/CARD15, который усили-

вался сочетанием с полиморфным вариантом гена JAK2 (1358*A/C). Существует потребность в крупномасштабных исследованиях для лучшего понимания генотип-фенотипических соотношений в популяции, где отмечается быстрый рост распространенности БК.

4.6. Анализ и обсуждение результатов морфологического исследования

Частота обнаружения нами гранулем составила 24 %, вне зависимости от фенотипа БК, что соответствует результатам других исследований [166, 319, 401]. Несмотря на привычное использование термина «гранулематозное воспаление» в окончательно еще не установленном определении БК и высокую специфичность (патогномоничность) данного признака, он имеет низкую чувствительность, и частота обнаружения гранулем, по данным исследований в целом, колеблется от 12 до 73 % [33, 207, 273, 431]. Частота обнаружения гранулем коррелировала с содержанием ФК ($p = 0,0270$), но не с балльной оценкой упрощенного эндоскопического индекса тяжести БК (SES-CD) или отдельными его составляющими, например протяженностью изъязвлений или поражений.

Анализ краткосрочных исходов показал ассоциацию наличия гранулем с клиническим ухудшением при 2-м визите ($p = 0,0380$, ДИ = 1,15…6,78). В ретроспективном исследовании Y. Mazor и соавт. [319] наличие гранулем в биоптатах и удаленных хирургических препаратах ассоциировалось с более молодым возрастом больных на момент установления диагноза и потребностью в хирургическом лечении.

Известно, что эндоскопически подтверждаемое заживление, оцениваемое отсутствием каких-либо изъязвлений слизистой оболочки, не обязательно ассоциируется с гистологически подтверждаемым отсутствием воспаления [343]. С другой стороны, сохраняющееся гистологическое воспаление не являлось предиктором рецидива БК в исследовании S. Vermeire и соавт. [506]. Сложность оценки гистологической ремиссии связана с фокальным и фрагментарным характером распространения воспалительной инфильтрации. Мы предприняли

попытку оценить частоту встречаемости эозинофильной инфильтрации и связь данного гистологического признака с клиническими исходами заболевания. При постановке диагноза частота встречаемости повышенного количества эозинофильных лейкоцитов в биоптатах составила 33 % и достоверно чаще наблюдалась у больных без анемии, с нормальным содержанием палочкоядерных лейкоцитов, более низкой концентрацией СРП (среднее значение 14 мг/л) и более высоким содержанием альбумина ($p < 0,05$), что в целом имело место у больных с меньшей активностью заболевания. Интересно, что эозинофильная инфильтрация была предиктором непереносимости азатиоприна при оценке реакции на лечение ($p = 0,0380$, ДИ = 1,15…6,78). Даный признак не относится к патогномоничным для БК. Однако мы выявили достоверные различия, связанные с эозинофильной инфильтрацией, относительно исходов заболевания при последующем наблюдении. По завершении исследования с ней ассоциировалось отсутствие прогрессирования БК по данным визуализации, реже наблюдалось формирование перианальной БК. У больных с изначальным повышением количества эозинофилов в воспалительном инфильтрате за весь период наблюдения в целом меньше была потребность в хирургическом лечении. Кроме того, ни у одного больного с прогрессированием БК не было эозинофильной инфильтрации ($p < 0,05$). Наши находки перекликаются с результатами исследования F. Bataille и соавт. [46], в котором проанализированы 34 гистологических признака при ретроспективной оценке биоптатов, взятых до развития стриктур и пенетрирующих осложнений, пациентов, наблюдаемых в последующем в течение 7 лет. Независимыми переменными для прогнозирования неосложненного течения БК при многофакторной модели логистической регрессии были выраженная лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, атрофия крипт и отсутствие лимфоцитарной инфильтрации эпителия (псевдо-R2 Нагелькерке равен 0,329; $p = 0,001$), их сочетание прогнозировало нестриктурирующее и (или) непенетрирующее течение болезни с чувствительностью 67 %, специфичностью 83 % и прогностической ценностью положительного результата 0,75 [46]. По мнению авторов, гистологические признаки могут

помочь в прогнозировании осложнений БК, но их подтверждение нуждается в проспективных исследованиях [46]. Наши данные подтверждают связь эозинофильной инфильтрации с благоприятными исходами.

Очаговый фиброз мышечной пластинки и (или) стромального компонента в биоптатах при постановке диагноза вне зависимости от формы болезни наблюдался практически у каждого второго пациента, что позволяет рассмтривать его как гистологический признак БК, несмотря на отсутствие связи данного признака с лабораторными показателями активности заболевания, что позволяет рассматривать его в качестве возможного проявления фибромускулярной облитерации подслизистой основы слизистой оболочки у больных БК. Ранее было установлено, что фиброз в подслизистом слое у больных БК связан с облитерирующей мускуляризацией, которая, в свою очередь, наблюдается в одной трети резецированных образцов тонкой кишки у больных стриктурирующей БК [244]. В нашем исследовании очаговый фиброз мышечной пластинки и (или) стромального компонента в биоптатах являлся фактором риска клинического ухудшения в краткосрочных исходах и отсутствия эндоскопической ремиссии по завершении наблюдения.

Таким образом, гранулемы следует рассматривать в качестве патогномоничных, но необязательных гистологических признаков БК, предикторов потребности в более агрессивной терапии при постановке диагноза. Очаговый фиброз стромального компонента является фактором риска отсутствия клинической ремиссии в краткосрочных исходах и эндоскопической ремиссии при оценке долгосрочных исходов.

4.7. Анализ и обсуждение инструментальных методов исследования

4.7.1. Анализ и обсуждение эндоскопических исследований

Исследование желудка проводилось всем больным с установленной БК, вне зависимости от наличия симптомов, характерных для поражения

верхнего отдела ЖКТ [33, 34, 38]. У каждого второго пациента имелись какие-либо эрозивно-язвенные или рубцовые изменения, выявляемые при ВЭГДС, что согласуется с данными других авторов, свидетельствующих о находках эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у 62 % больных БК [229]. При этом только у 10 (6 %) больных эрозивно-язвенные поражения выявляемые при ВЭГДС, мы классифицировали как проявления БК с учетом гистологического заключения, в частности, наличию не ассоциированных с Helicobacter pylori изъязвлений слизистой оболочки и хронического фокального воспаления [34, 268, 352]. В свою очередь, M. L. Annunziata и соавт. [34] обнаружили вовлечение в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ у 16 % больных БК при верхней эндоскопии, причем симптомы у 63 % больных отсутствовали.

Мы не установили связь повреждения слизистой оболочки, выявляемого при ВЭГДС, с формой БК, однако обнаружена достоверная зависимость неспецифических эрозивных эндоскопических находок в желудке и двенадцатиперстной кишке с локализацией БК в верхнем отделе ЖКТ (L4). Установлена также более частая встречаемость афтозного стоматита у больных с изменениями, выявляемыми при ВЭГДС ($p = 0{,}0143$, ДИ = 1,41…10,59).

Мы установили влияние обнаруженных с помощью ВЭГДС изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на клинические исходы в виде более частой потребности в усилении терапии по завершении исследования, тогда как у больных без каких-либо изменений при ВЭГДС при установлении диагноза чаще наблюдались благоприятные клинические исходы. Необходимо более обширное и углубленное исследование состояния желудка и двенадцатиперстной кишки, с оптимизацией диагностики поражения данной зоны БК, изучение особенностей Helicobacter pylori-статуса у больных БК.

Илеоколоноскопия с множественной биопсией — исследование первой линии для диагностики БК у пациентов с симптомами ВЗК [33]. Отсутствуют специфические эндоскопические признаки для БК [33]. Однако патогномоничные для БК симптомы при дифференциальной диагностике с ЯК включают в

себя прерывистость вовлеченных участков слизистой оболочки, «булыжную мостовую» и наличие стриктур, свищей и перианальных поражений [33, 38]. Известно, что афтозные язвы, обычно располагающиеся над лимфоидными фолликулами и имеющие вытянутую форму, также представляют собой характерные небольшие макроскопические повреждения на фоне неизмененной слизистой оболочки, которые, увеличиваясь в размере, сливаются в крупные поверхностные («штампованные», полигональные, вытянутой формы) и глубокие щелевидные или линейные язвы [33, 151, 303, 349, 465]. Характер изъязвлений — глубина язв и их протяженность — анатомический критерий эндоскопической тяжести [38]. Однако в настоящее время неизвестен уровень допустимого изъязвления слизистой оболочки и порог, при котором лечение должно быть усилено для достижения оптимальных клинических исходов при том, что у одного больного могут быть разные типы изъязвлений.

Мы установили, что афтозные язвы встречались у 33 % больных, тогда как J. M. Lee и соавт. [268] сообщают о 59,3 % частоте встречаемости у больных с впервые поставленным диагнозом БК, считая их также патогномоничным признаком БК. Афтозные язвы чаще наблюдались у больных с воспалительной формой (B1) БК. Редкая встречаемость афтозных язв при формах B2 и B2B3, а также у больных с кишечной непроходимостью, позволила считать данный признак не характерным для стриктурирующего фенотипа БК. Установлена более частая их встречаемость при илеоцекальной локализации. Несмотря на связь выявленных при постановке диагноза афтозных язв с отсутствием клинической и эндоскопической ремиссии по завершении наблюдения, их ассоциация с неосложненной формой БК в конце 5-летнего наблюдения позволила нам не рассматривать их в качестве фактора риска прогрессирования заболевания.

Поверхностные язвы встречались у 27 % больных, достоверно реже при форме B2B3 БК. Установлена связь поверхностных язв с илеоколитом (L3), а также с перианальными осложнениями. Адекватная базисная терапия системными стероидами и иммуносупрессорами, назначаемая при постановке диагноза больным с поверхностными изъязвлениями, оказала влияние на

благоприятные клинические исходы в ходе последующего наблюдения, не позволив нам установить их связь с прогрессированием БК.

Глубокие язвы, обнаруженные у 15 % больных, чаще встречались при воспалительной форме (B1), особенно с перианальными поражениями и подвздошно-толстокишечной локализации БК (L3), были связаны с системным воспалением, в частности, с содержанием СРП больше 22 мг/л ($p < 0,05$). Мы не установили связь глубоких изъязвлений на момент постановки диагноза с потребностью в хирургических вмешательствах за весь период наблюдения. В более раннем исследовании M. Allez и соавт. [24] выявили, что наличие тяжелого эндоскопического поражения, определяемого глубокими язвами, захватывающими, по меньшей мере, 10 % одного сегмента толстой кишки, связано с высоким риском колэктомии в течение трехлетнего (до 42 %) и по завершении 8-летнего (62 %) периода наблюдения. При анализе клинических исходов, связанных с глубокими изъязвлениями, мы не учитывали их протяженность, что не позволяет сравнивать собственные результаты с интересными выводами других авторов относительно протяженных глубоких изъязвлений. Однако мы установили связь глубоких язв с развитием стероидозависимости и потребности в назначении анти-ФНО-препаратов при оценке ответа на терапию, что свидетельствует о большей воспалительной нагрузке и предъявляемым требованиям к контролю активности заболевания.

Таким образом, для воспалительной (просветной) формы (B1) и илеоколита Крона (L3) с перианальными поражениями характерны все типы изъязвлений, тогда как для пенетрирующей со стриктурами формы заболевания (B2B3) нехарактерны афтозные и поверхностные язвы.

Патогномоничный эндоскопический признак БК «булыжная мостовая» наблюдался только у 14 % пациентов, что свидетельствует о его низкой чувствительности. Отсутствовала связь данного признака с формой БК при том, что он, так же как и поверхностные и глубокие изъязвления, чаще наблюдался у больных с илеоколитом (L3) и достоверно реже при локализации L1. Формирование данного признака представляет собой процесс прогрессирования язв, ко-

гда островки отечной, без изъязвлений слизистой оболочки, разделенные глубокими дискретными язвами, могут привести к классическому внешнему виду «булыжной мостовой» или «римской дороги» [303]. Наличие признака «булыжная мостовая» было сопряжено с назначением больным мощной индукционной иммуносупрессивной терапии, а также с более частым повторным назначением системных стероидов и поддерживающей терапии иммуносупрессорами при оценке ответа на терапию. Более мощная базисная терапия у больных с симптомом «булыжная мостовая» была связана с меньшей потребностью в хирургическом лечении за весь период наблюдения (p = 0,0255, ДИ = 0,11…0,83).

Стриктуры при ВИКС обнаружены у 10 % больных одинаково часто при стриктурирующей (B2) и пенетрирующей со стриктурами (B2B3) формах заболевания (29 и 31 % соответственно), что составило лишь 29 % от верифицированных в целом стриктурирующих осложнений при постановке диагноза. Данные результаты согласуются с мнением об ограничении эндоскопического исследования при БК, поскольку, наличие и степень фиброза, характерного признака фибростенозирующей формы заболевания, невозможно оценить с помощью эндоскопии [413]. В случае обнаружения при илеоколоноскопии признаков стенозирования достоверно чаще возникала потребность в методах визуализации в разных плоскостях, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики стриктуры тонкой или толстой кишки [444]. Обнаружение при постановке диагноза стриктуры при илеоколоноскопии было сопряжено с более частым решением в пользу хирургического, а не медикаментозного, лечения, что согласуется с мнением авторов о том, что стриктуры являются основным показанием к оперативному вмешательству у больных БК [412]. На сегодняшний день считается установленной ассоциация фиброза в стенке кишечника с ее необратимым повреждением [370]. Однако клиническое значение фиброза и, особенно, прогностическая его значимость в оценке потребности хирургического вмешательства, не были окончательно установлены [413]. Обнаруженный в ходе нашего исследования признак стриктуры при установлении диагноза был не-

зависимым предиктором потребности в хирургическом лечении по завершении 5-летнего периода наблюдения (p = 0,0126, ОШ = 4,5, ДИ = 1,5…13,6).

Псевдополипы встречались у 12 % больных вне зависимости от формы БК, но ассоциировались с локализацией — колитом Крона (L2). При илеоколите псевдополипы обнаруживались в два раза реже, чем при колите Крона (12 и 21 % соответственно). Известно, что псевдополипы образуются в фазу регенерации и заживления изъязвленного эпителия, представляя собой небольшие массы полиповидной формы, остающиеся после воспаления слизистой оболочки толстой кишки и представляющие собой островки грануляционной ткани, окруженные изъязвленной слизистой оболочкой [87]. Псевдополипы обнаруживаются, как правило, на ранних стадиях заболевания, и протяженность поражения псевдополипами зависит от протяженности воспаленного сегмента ободочной кишки [87]. Отсутствуют данные о клиническом течении псевдополипозных изменений, однако мы установили связь их обнаружения с формированием стероидозависимости и потребностью в усилении терапии иммуносупрессорами при оценке краткосрочных клинических исходов. Наличие полипов может отражать предшествующее тяжелое воспаление, и это необходимо учитывать при оценке активности заболевания. Кроме того, мы установили, что у 8 (32 %) больных при постановке диагноза обнаружение псевдополипов ассоциировалось с отсутствием каких-либо изъязвлений слизистой оболочки и индексом SES-CD менее 6 баллов.

Рубцовые изменения слизистой оболочки наблюдались у 11 % больных. Известно, что афтозные и поверхностные язвы заживают бесследно, тогда как глубокие язвы, заживая, оставляют рубцы, которые имеют вид, как правило, вдавленных белесых тяжей разной направленности [303]. Рубцовые изменения ассоциировались с илеоколитом (L3) и перианальной БК, как, собственно, все глубокие изъязвления слизистой оболочки. Анализ исходов продемонстрировал связь рубцовых изменений при постановке диагноза с ухудшением в виде повышения лабораторных показателей активности патологического процесса и назначением анти-ФНО-α-препаратов при оценке ответа

на терапию. У 9 (39 %) больных рубцовые изменения при постановке диагноза не ассоциировались с какими-либо изъязвлениямии и соответствовали значению индекса SES-CD меньше 6 баллов — ремиссии или легкой эндоскопической активности БК. Таким образом, наличие рубцовых изменений свидетельствует о предшествующей высокой эндоскопической активности и более тяжелом течении заболевания.

Известно, что метод эндоскопии не позволяет достаточно четко оценивать наличие и степень фибростеноза [417]. Попыткой избежать этой проблемы является функциональная оценка типа стеноза, которая включает в себя возможность проведения колоноскопа через суженный просвет кишки [122]. При УЗИ-оценке БК, помимо признака «стриктура», предлагается выделять признак «сужение просвета кишки» [364]. Мы предприняли попытку выделить отдельно эндоскопический признак «сужение просвета», определяемого явным сужением просвета кишки, которое, однако, легко расправлялось при инсуффляции воздуха, что отличало его от стриктуры, которая, в свою очередь, определялась стойким сужением просвета, пропускавшим или не пропускавшим эндоскоп, с изъязвлением или без него. Встречаемость данного признака составила 12 %. Вопреки ожидаемой связи нестойкого сужения просвета с локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки, мы установили достоверную его ассоциацию с локализацией L2 ($p < 0,05$). В связи с отсутствием макроскопически обнаруживаемого фиброза у 12 (48 %) больных с нестойким сужением просвета мы классифицировали заболевание в рамках формы B1. Однако по завершении наблюдения установлена ассоциация изначального нестойкого сужения просвета кишки с осложненными формами БК. Кроме того, сужение просвета, по данным илеоколоноскопии, чаще было связано с назначением анти-ФНО-α-препаратов при оценке ответа на терапию. Таким образом, обнаруживаемое при установлении диагноза сужение просвета кишки связано с потребностью в более агрессивной терапии в краткосрочном исходе, а также большей частотой осложненных форм БК, несмотря на отсутствие явного ухудшения в ходе наблюдения и редкую потребность в хирургических вмешательствах. Еще предстоит установить, является ли данный признак начальным

проявлением фибростенозирующего осложнения, а также значимость его для клинических исходов и принятия терапевтических решений.

В ходе илеоколоноскопии в целом свищи были обнаружены у 4 % больных, из них, в 33 % случаев они являлись внутренними свищевыми отверстиями абдоминальных свищей у больных с вовлечением в патологический процесс подвздошной кишки, в остальных случаях — признаками перианальной свищевой БК. Действительно, свищи являются частой находкой при БК тонкой кишки и, несмотря на то, что реже, также встречаются в толстой кишке, главным образом у пациентов с вовлечением в патологический процесс подвздошной кишки, т. е. илеоколитом [303]. Анализ долгосрочных клинических исходов показал ассоциацию обнаруживаемых в ходе илеоколоноскопии свищей с потребностью в назначении иммуносупрессоров и неэффективностью тиопуринов по завершении исследования.

В ходе илеоколоноскопии у 7 % больных не обнаружены изменения слизистой оболочки, что зависело от локализации БК, делая данное исследование неинформативным для диагностики поражения верхнего отдела ЖКТ (L4), что соответствует мнению Европейского Консенсуса по эндоскопии [33].

Для оценки эндоскопической активности БК и связанных с ней клинических исходов мы использовали упрощенный эндоскопический индекс БК (SES-CD), а также его составляющую по обнаружению язв и определению протяженности изъязвленной поверхности [122]. В недавнем исследовании при сравнении клинических и эндоскопических индексов тяжести БК, индекс (SES-CD) был оптимальным в использовании на диагностическом этапе и при оценке результатов лечения, несмотря на плохую корреляцию клинической активности заболевания и тяжести эндоскопических поражений [248].

Поскольку индекс SES-CD отражает степень поражения слизистой оболочки вовлеченных в патологический процесс сегментов при илеоколоноскопии, наименьшее его значение мы наблюдали при локализации L1 БК, тогда как максимальное — при илеоколите. Его значение не зависело от формы БК, но было меньше при наличии осложнения в виде воспалительного инфильтра-

та в брюшной полости. Известно, что для пенетрирующих экстрамуральных осложнений, в том числе, свищей, инфильтратов, эндоскопия не является методом диагностики, учитывая, что толщина слизистой оболочки составляет менее 15 % от толщины всей стенки кишки [122, 343]. Кроме того, обнаружение нами инфильтрата было связано с локализацией L1 (p = 0,0001 ОШ = 4,9, ДИ = 2,2…11,2), при которой индекс SES-SD имел меньшее значение.

Коэффициент корреляции индекса SES-CD и индекса Харви — Брэдшоу был равен 0,330, что соответствует слабой корреляции с клиническим индексом активности БК (CDAI) (r = 0,390), установленной при разработке SES-CD, а также с индексом Харви — Брэдшоу в недавнем исследовании (r = 0,204) [122, 248]. Объяснение слабой корреляции между эндоскопическим показателем и клиническим индексом активности может заключаться в системных проявлениях воспалительного процесса, которые представлены множеством симптомов и при этом не обязательно отражаются на проявлениях со стороны слизистой оболочки [122].

Установлена корреляция SES-CD и лабораторных маркеров, в том числе СРП, что согласуется с данными A. M. Schoepfer и соавт. [452] и позволяет рассматривать СРП в качестве неинвазивного оценочного инструмента эндоскопической активности.

Ранее была обнаружена умеренная и сильная корреляция концентрации ФК с балльной оценкой SES-CD с чувствительностью до 81 % и специфичностью до 100 % [288]. Мы не выявили корреляцию SES-CD и ФК, однако обнаружили его корреляцию с балльной оценкой протяженности изъязвлений SES-CD в ходе последующего наблюдения и по завершении исследования (r = 0,55, p = 0,0048 и r = 0,38, p = 0,0315 соответственно), что позволяет рассматривать фекальный маркер в качестве неинвазивного оценочного инструмента эндоскопической активности.

Пациентам с более высоким средним значением SES-CD чаще назначалась базисная терапия. В свою очередь, у больных без базисной терапии при постановке диагноза и в ходе последующего наблюдения изначально низкое значение SES-CD не являлось фактором благоприятного клинического исхода, что ассоциировалось с прогрессированием БК по данным визуализации.

Краткосрочные клинические исходы демонстрируют связь значения SES-CD 12 баллов и больше при установлении диагноза и развитием стероидозависимости.

Несмотря на новые цели лечения, затрагивающие не только клиническую, но и эндоскопическую ремиссию, в настоящее время не существует валидизированного определения заживления слизистой оболочки при ВЗК [123]. Наиболее часто в качестве определения заживления слизистой оболочки при БК предлагался критерий полного отсутствия каких-либо изъязвлений при илеоколоноскопии [127, 200]. Проводилась попытка определить минимальную степень эндоскопического улучшения («эндоскопического ответа»), который являлся бы клинически значимым для улучшения долгосрочных исходов [153]. Лучшей прогностической значимостью в отношении эндоскопической ремиссии в клинических исследованиях продемонстрировано значение индекса SES-CD 0 баллов [40, 296]. С другой стороны, в более раннем исследовании, проведенном группой GETAID, ни наличие изъязвлений при колоноскопии, ни балльная оценка SDEIS больше 0 перед отменой азатиоприна, не являлись предикторами клнического ухудшения у 83 больных БК, находившихся в состоянии клинической ремиссии [272]. В связи с отсутствием формально валидизированного определения, ряд авторов предложили определять заживление слизистой оболочки отсутствием каких-либо изъязвлений или балльной оценкой 0 баллов индекса эндоскопической тяжести БК (CDEIS) или 0 баллов упрощенного эндоскопического индекса БК (SES-CD) [33]. Таким образом, более простой подход в определении пороговых значений для эндоскопически активной БК и эндоскопической ремиссии заболевания заключается в распределении пациентов в зависимости от «наличия или отсутствия язв» при колоноскопии [407]. Кроме того, существует определение ремиссии БК, включающее «отсутствие каких-либо изъязвлений» [97]. Наконец, предложение использовать в клинических исследованиях такие критерии, как «отсутствие язв», что определяет «полное заживление» слизистой оболочки и соответствует SES-CD 0 баллов, а также «сокращение яз-

венной нагрузки на 50 %», предполагает не только их простоту и удобство для эндоскопистов, но и клиническую значимость [128, 245].

В ходе наблюдения, в качестве определения эндоскопической ремиссии или минимальной эндоскопической активности мы установили общее значение SES-CD 6 баллов и меньше, которое соответствовало определению «заживление слизистой оболочки», т. е. отсутствию каких-либо изъязвлений (язвы отсутствуют и протяженность язв равна 0) ($p < 0,005$). Таким образом, сохраняющиеся эндоскопические признаки воспаления в одном из сегментов при илеоколоноскопии (без язв и стеноза) соответствовали 4 баллам SES-CD и оценивались как «отсутствие эндоскопической активности» или «эндоскопическая ремиссия». Мы произвели попытку оценить влияние данного порогового значения SES-CD на клинические исходы. Сохраняющаяся в ходе всего периода наблюдения (1-, 2-, 3-й визиты) эндоскопическая активность (SES-CD больше 6 баллов) являлась предиктором неэффективности тиопуринов ($p = 0,0371$), прогрессирования по данным эндоскопии и МРЭ ($p = 0,0346$), а также потребности в назначении анти-ФНО-α-терапии ($p = 0,0109$) при 3-м визите. В свою очередь, определяемая в ходе всего периода наблюдения (1-, 2-, 3-й визиты) эндоскопическая ремиссия заболевания (SES-CD 6 баллов и меньше и отсутствие каких-либо изъязвлений) была предиктором отсутствия ухудшения при оценке ответа на терапию ($p = 0,0318$) и отсутствия прогрессирования по данным эндоскопии и МРЭ визуализации ($p = 0,0451$) по завершении 5-летнего наблюдения.

Эндоскопически активная БК (общий SES-CD больше 6 баллов) чаще наблюдалась у больных с воспалительной формой БК (B1) и локализацией L3, а также у пациентов с БЭН, что соответствует представлению о просветной БК с большой протяженностью поражения, тогда как у пациентов с терминальным илеитом (L1) значение SES-CD было меньше, чем при иной локализации заболевания. Кроме того, минимальная эндоскопическая активность (общий SES-CD 0–2 балла) наблюдалась у больных с кишечной непроходимостью и потребностью в хирургическом лечении на момент постановки

диагноза, что, в свою очередь, ассоциировалось с локализацией L1 (p = 0,0008, ОШ = 6,6, ДИ = 2,5…17,0). Больных данной категории не включают в клинические исследования, поскольку данное осложнение БК является критерием исключения.

Достоверно чаще у больных с индексом SES-CD больше 6 баллов возникала потребность в назначении системных стероидов и тиопуринов. При этом у больных с исходно низким SES-CD (6 баллов и меньше) чаще формировалась стероидозависимость, что объясняется несостоятельностью эндоскопических индексов в оценке трансмурального повреждения, а также тем, что такие осложнения болезни, как свищи, инфильтраты и абсцессы не включены ни в один эндоскопический показатель [248].

У ранее куривших и продолжающих курить больных достоверно чаще наблюдалась тяжелая эндоскопическая активность болезни (SES-CD 16 баллов и больше).

Эндоскопический индекс SES-CD при оценке в каждом сегменте при илеоколоноскопии имел схожее среднее абсолютное значение. При этом мы установили отсутствие корреляции между значением SES-CD, оцениваемом в терминальном отделе подвздошной кишки и в прямой кишке, с лабораторными показателями активности заболевания и клиническим индексом Харви — Брэдшоу, тогда как имелась корреляция значения SES-CD, оцениваемого в восходящей кишке, поперечной ободочной, нисходящей ободочной и сигмовидной кишке с лабораторными маркерами и клиническим индексом Харви — Брэдшоу. В свою очередь, установлена аналогичная корреляция индекса Харви — Брэдшоу и обнаружение язв и протяженности изъязвлений в этих сегментах. При этом наблюдалась более сильная корреляция индекса Харви — Брэдшоу с протяженностью изъязвлений, чем с размером язв (r = 0,17 и r = 0,25 соответственно), что свидетельствует о важности протяженности изъязвления слизистой оболочки в качестве вклада оцениваемой воспалительной нагрузки при БК. Таким образом, клиническая активность БК, оцениваемая индексом Харви — Брэдшоу, обусловлена поражением слизи-

стой оболочки ободочной кишки, но не терминального отдела подвздошной кишки и прямой кишки.

Более высокое значение SES-CD при эндоскопической оценке прямой кишки наблюдалось у больных с колитом Крона, особенно при наличии перианальных поражений, что полностью соответствует представлению об ассоциации перианальной БК с колитом Крона [516]. Выявлено большее значение SES-CD при эндоскопической оценке прямой кишки у больных с полиморфизмом Gly908 Arg ($p = 0,0395$), что, в свою очередь, соответствует установленной нами связи полиморфизма Gly908 Arg с развитием перианальных поражений ($p = 0,0377$, ДИ = 1,25…23,71).

Отсутствие корреляции значения SES-CD при эндоскопической оценке состояния терминального отдела подвздошной и прямой кишки с лабораторными показателями активности патологического процесса свидетельствует о более низком системном воспалении при поражении этих отделов кишечника. Кроме того, отсутствие корреляции значения SES-CD в этих отделах кишечника с индексом Харви — Брэдшоу обусловлено характером клинических симптомов терминального илеита и проктита Крона, которые отличаются от клинических проявлений илеоколита и колита Крона.

При исследовании прогностической значимости динамики изъязвлений в каждом сегменте, M. Ferrante и соавт. [153] выявили, что исчезновение язв при илеоколоноскопии, по меньшей мере в одном из оцениваемых сегментов (сегментарное заживление слизистой оболочки), было связано с ремиссией без стероидов в краткосрочной перспективе у больных БК. Также было выявлено, что сохранение некоторых эндоскопических признаков в ходе лечения БК, не влияет на клинические исходы в течение года [200].

Анализ краткосрочных исходов позволил нам установить значение SES-CD 4 балла и больше в поперечной ободочной и нисходящей ободочной кишке в качестве фактора риска формирования стероидозависимости при оценке ответа на терапию. Анализ долгосрочных исходов показал, что значение SES-CD больше 7 баллов в терминальном отделе подвздошной кишки

при постановке диагноза являлось фактором риска хирургического вмешательства по завершении наблюдения. В свою очередь, в исследовании I. Ordás и соавт. [358], в котором заживление слизистой оболочки определялось исчезновением язв при эндоскопическом исследоваии, значение эндоскопического индекса тяжести SDEIS 7 баллов и больше являлось признаком эндоскопической активности и предполагало наличие язв, по меньшей мере, в одном из исследуемых сегментов.

Таким образом, значение общей оценки SES-CD 6 баллов и меньше соответствует определению эндоскопической ремиссии при использовании в рутинной практике. Результаты, полученные нами, согласуются с данными клинических рандомизированных исследований, касающихся роли заживления слизистой оболочки для клинических исходов, и позволяют рассматривать стремление к устойчивой эндоскопической ремиссии не только как цель клинических испытаний, но и как задачу врача по ведению больных БК.

В последующем полученные данные были использованы для установления прогноза течения заболевания.

4.7.2. Анализ и обсуждение других инструментальных методов исследования

Визуализация в разных плоскостях с помощью УЗИ и КТ чаще проводилась у пациентов с пенетрирующей формой БК, которым требовалось быстрое исследование в качестве скрининга осложнений заболевания, как правило, перед решением вопроса о хирургическом лечении. Точность КТ для диагностики пенетрирующих осложнений с чувствительностью 85 % и специфичностью 95 %, а также высокая доступность являются основанием рассматривать этот метод как метод визуализации первой линии для выявления внутрибрюшных абсцессов при БК [85, 363].

Утолщение стенки и накопление ею контрастирующего вещества являлось прогностическим признаком воспалительного инфильтрата, а также обнаружения стриктуры и псевдополипозных изменений слизистой оболочки

при илеоколоноскопии. Аналогичные данные получены в исследовании, оценивавшем КТ-классификацию типа поражения при БК с использованием в качестве эталонов удаленных при хирургических операциях препаратов [85]. Однако в исследовании, при котором сравнивали КТ-признаки с гистологическим исследованием тканей, удаленных при операции, установлена возможность по данным КТ прогнозировать наличие фиброза только при наличии признаков воспаления [17].

Воспалительные изменения брыжейки, выявляемые нами при КТ, свидетельствовали о более выраженном системном воспалении, достоверно чаще ассоциировались с пенетрирующими осложнениями и потребностью в хирургической резекции кишки на момент установления диагноза. Анализ долгосрочных исходов позволил установить данный признак в качестве фактора риска потребности в хирургическом лечении в ходе дальнейшего наблюдения. Увеличенные лимфатические узлы брыжейки, по данным УЗИ или КТ при постановке диагноза, свидетельствовали о пенетрирующей со стриктурами форме БК (B2B3), ассоциировались с осложнениями в виде воспалительного инфильтрата в брюшной полости и стриктуры кишки, а также потребностью в хирургическом лечении и назначении антибактериальной терапии.

В свою очередь, пенетрирующие осложнения в виде воспалительного инфильтрата или абсцесса по данным КТ или МРТ ассоциировались с более молодым возрастом и с формой В3 при постановке диагноза, что позволяет предположить большую вероятность развития формы В3 (без стриктурирующих осложнений) у больных БК младшего возраста и, следовательно, планирование иных лечебные подходов, а также прогнозирование иных клинических исходов. В частности, воспалительный инфильтрат по данным УЗИ или КТ достоверно чаще ассоциировался с формированием абсцесса, что достоверно чаще требовало хирургического вмешательства по его дренированию с последующим назначением метронидазола, что согласуется с мнением авторов о широкой доступности и возможности использования УЗИ и КТ для скорейшего дренирования абсцесса [363]. Анализ клинических исходов при оцен-

ке ответа на терапию показал потребность в оперативном лечении, а также необходимость экстренной госпитализации и хирургического лечения в ходе последующего наблюдения. Таким образом, воспалительный инфильтрат мы рассматриваем в качестве абсолютного показания к хирургическому лечению.

Стойкое расширение просвета тонкой кишки, устанавливаемое в ходе рентгенологического исследования с помощью пассажа взвеси бария сульфата, являлось признаком пенетрирующей со стриктурами формы (B2B3), с последующей верификацией диагноза во время операции, которую проводили по поводу кишечной непроходимости и воспалительного инфильтрата в брюшной полости. Известно, что досмотр тонкой кишки с взвесью бария сульфата — приемлемый метод оценки состояния тонкой кишки, обладающий достаточной точностью для описания стриктур и изъязвлений, связанных с БК, но имеющий низкую чувствительность для верификации экстрамуральных осложнений [270, 363, 476]. Таким образом, выявляя обструкцию тонкой кишки данное исследование не может отобразить причину, вызвавшую ее [38]. Анализ долгосрочных исходов продемонстрировал достоверно более частую потребность в усилении терапии иммуносупрессорами и сокращении интервала введения анти-ФНО-α-препарата у больных с рентгенологическим признаком стойкого расширения просвета тонкой кишки на момент постановки диагноза. По завершении исследования исходно имевшееся расширение просвета тонкой кишки ассоциировалось с формами B2 и B2B3 БК и потребностью в хирургическом лечении в течение всего периода наблюдения. Таким образом, кишечная непроходимость, устанавливаемая посредством рентгенологического признака — расширение просвета тонкой кишки при пассаже взвеси бария сульфата,— является признаком фибростенотического осложнения и показанием к хирургическому лечению.

В исследовании при прямом сравнении выявлено превосходство рентгенологического метода досмотра тонкой кишки с исследованием пассажа взвеси бария сульфата над энтероскопией в обнаружении детальных повреждений слизистой оболочки тонкой кишки при БК [54]. В свою очередь, была

выявлена прогностическая значимость глубоких изъязвлений при колоноскопии [24]. Изъязвления слизистой оболочки, установленные при пассаже взвеси бария сульфата, без уточнения их глубины и протяженности, ассоциировались со стероидозависимостью, повышением лабораторных показателей активности патологического процесса и потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов в ходе наблюдения, а также потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов по завершении периода наблюдения. Кроме того, изъязвления слизистой оболочки, обнаруживаемые при пассаже взвеси бария сульфата на момент постановки диагноза, ассоциировались с прогрессированием БК в конце наблюдения.

Таким образом, мы установили прогностическую значимость некоторых визуализирующих признаков, что позволяет лечащему врачу совместно с колопроктологом планировать лечебные подходы при установлении диагноза, а также разрабатывать дальнейшую тактику ведения больного.

4.8. Анализ и обсуждение данных магнитно-резонансной энтерографии

Ведение пациентов с БК требует объективной оценки локализации, протяженности, активности и выраженности воспалительных поражений, а также, потенциальное наличие осложнений как на момент постановки диагноза, так и в ходе последующего наблюдения, что играет решающую роль для выбора соответствующих терапевтических стратегий и имеет прогностическое значение [363].

В нашем исследовании МРЭ позволила установить поражение подвздошной кишки у 28 %, в том числе, у двух больных с диагностическими ограничениями илеоколоноскопии. В первом случае — верификация илеоколита у пациента с непроходимой стриктурой нисходящей ободочной кишки, во втором — у пациентки с колитом Крона и эндоскопически неизмененной слизистой оболочкой в терминальном отделе подвздошной кишки, но усилением сигнала на Т2-ВИ от стенки подвздошной кишки. В последующем у данной пациентки появились афтозные изъязвления слизистой оболочки

подвздошной кишки, обнаруженные с помощью илеоколоноскопии. Данное наблюдение согласуется с мнением о полезности МРЭ в качестве дополнительного метода диагностики к эндоскопическому при неполной колоноскопии у пациентов, которым не требуется биопсия или при подозрении на трансмуральный или экстрамуральный процесс [218, 316, 361, 420, 421].

Вовлечение в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ (L4) в целом установлено у 31 (14,8 %) больного, что согласуется с результатами других авторов [102]. При этом МРЭ позволила обнаружить вовлечение в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ у 19 больных (63 %) с локализацией L4. При постановке диагноза жалобой, характерной для поражения тонкой кишки проксимальнее терминального отдела подвздошной по данным МРЭ, была рвота, что в целом отличает данную локализацию БК от поражения более дистальных отделов и является маркером обструкции (воспалительной или фибростенотической). В свою очередь, собственные данные анализа клинических исходов демонстрируют более частое использование поддерживающей терапии иммуносупрессорами при терминальном илеите, чем при поражении более проксимальных отделов, что можно объяснить в целом редкой встречаемостью этих поражений, а также отсутствием четко установленных рекомендаций по ведению больных с данной локализацией патологического процесса. Например, в Консенсусе ECCO по БК рекомендовано в целом более агрессивное лечение распространенного (более 100 см) поражения тонкой кишки, в том числе с назначением в качестве первой линии анти-ФНО-α-терапии [131].

МРЭ с досмотром толстой кишки позволила достоверно чаще выявлять поражение левой половины ободочной кишки при колите Крона, что согласуется с нашими результатами эндоскопического исследования и позволяет сделать вывод о наиболее частой локализации БК в левых отделах ободочной кишки при колите Крона, что сопряжено с проблемами дифференциальной диагностики с ЯК в реальной практике, но имеет огромное значение в связи с высоким риском формирования стриктур толстой кишки. Кроме того, мы установили локализации наиболее частого формирования стриктурирующих

осложнений при колите Крона — слепая кишка и левая половина ободочной кишки,— что позволило нам считать МРЭ-находки в качестве полезного дополнения к эндоскопическому исследованию толстой кишки для более точной верификации формы БК и принятия решения о лечебном подходе.

В ряде исследований изучали возможность диагностики стенозирующих осложнений БК в ободочной кишке с помощью МРЭ с чувствительностью в диапазоне от 75 до 100 % и специфичностью от 91 до 100 % [299]. При этом роль визуализации в разных плоскостях, которая обеспечивает врача дополнительной информацией, помимо илеоколоноскопии, считается хорошо установленной [363, 398].

Однако мало известной остается значимость МРЭ в качестве предиктора течения БК. В исследовании G. Fiorino и соавт. [157] попытка оценить прогностическую значимость результатов МРЭ на момент постановки диагноза в качестве факторов риска плохих клинических исходов показала, что у пациентов с МРЭ-признаками осложнений (стриктура, свищ или абсцесс) был более высокий риск госпитализации (HR = 0,16, p = 0,005), клинического рецидива (HR = 0,23, p = 0,01) или хирургического лечения (HR = 0,0, p < 0,002), тогда как отдельные МРЭ-признаки (утолщение и отек стенки или относительное повышение контрастности) на момент постановки диагноза не имели прогностической значимости. Мы установили частоту встречаемости отдельных МРЭ-признаков у больных БК на момент постановки диагноза, а также связь этих признаков с клиническими исходами — при оценке ответа на терапию (2-й визит), в ходе наблюдения (3-й визит) и по завершении исследования (4-й визит).

Была впервые установлена зависимость формы БК от протяженности поражения по данным МРЭ. При воспалительной форме протяженность поражения, как правило, была менее 10 см, тогда как только осложненные формы заболевания ассоциировались с протяженностью вовлеченного в патологический процесс сегмента более 51 см. Таким образом, протяженность поражения более 11 см являлась фактором риска осложненной формы БК по завершении исследования.

Утолщение воспаленной стенки кишечника — важный МРЭ-признак БК [277, 529]. Установлено, что толщина стенки тонкой кишки больше 3 мм является МРЭ-признаком ее повреждения при БК, в том числе, с чувствительностью 83–91 % и специфичностью 86–100 % [30, 180].

Частота встречаемости утолщения стенки тонкой кишки при постановке диагноза составила 97 %. Утолщение стенки до 4–8 мм обнаруживалось у больных без стриктурирующих осложнений и чаще было связано с воспалительной формой заболевания ($p = 0{,}0033$), тогда как у больных со стриктурами чаще оно составляло 8 мм и больше. Данная ассоциация сохранялась по завершении исследования, что позволило нам отнести утолщение стенки до 8 мм и больше к признакам осложненной формы БК. Это согласуется с результатами, полученными при сравнительном исследовании признаков утолщения стенки кишки по данным МРЭ и гистологической оценки резецированных фибростенотических сегментов, согласно которым, среднее пороговое значение толщины стенки стенотических участков без фиброза, по данным МРЭ, составило 5,35 мм, а для участков с фиброзом — 7,87 мм [396].

Мы установили зависимость усиления интенсивности сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ от формы БК. Известно, что повышение интенсивности (гиперинтенсивность) сигнала на Т2-ВИ обусловлено отеком подслизистого слоя и коррелирует с гистологической активностью воспаления, являясь наиболее чувствительным МРЭ-признаком для верификации активной БК [420, 466, 531]. Фокальный артериит с окклюзией артериол на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки с последующим инфарктом или неоваскуляризацией ткани — процессы, лежащие в основе патогенеза БК и объясняющие сложную взаимосвязь активности заболевания и усиления сигнала от стенки на Т2-ВИ [396]. Однако было выявлено, что при далеко зашедшей фиброзирующей стадии болезни вследствие отсутствия воспаления и отека интенсивность сигнала от утолщенной стенки кишки на Т2-ВИ может снижаться [302]. Кроме того, F. Maccioni и соавт. [299] продемонстрировали повышение интен-

сивности (гиперинтенсивность) сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ в качестве признака экстрамурального воспаления и пенетрирующих осложнений.

Мы установили корреляцию усиления сигнала на Т2-ВИ от различных слоев стенки кишки и формы БК. Для воспалительной (В1) формы характерно усиление сигнала от слизистой оболочки, тогда как при осложненных формах БК, особенно стриктурирующих осложнениях (формы В2 и В2В3), чаще наблюдалось трансмуральное и экстрамуральное усиление сигнала, что позволило нам считать его патогномоничным МРЭ-признаком фибростенотического компонента осложненных форм БК. При этом гиперинтенсивность сигнала на Т2-ВИ коррелировала с диффузным трансмуральным повышением контрастности стенки кишки на ранних постконтрастных Т1-ВИ, что, в свою очередь, являлось подтверждением наличия активного воспаления и согласуется с данными других авторов [240].

В ряде исследований сообщалось о хорошей корреляции наличия и тяжести эндоскопических поражений и признаками активного воспаления в кишечнике по данным МРЭ [361, 364, 420, 421]. Собственные данные показали, что значение суммарного МРЭ-индекса MaRIA было выше при илеоколите (L3), чем при терминальном илеите (L1), что объясняется суммарно большей балльной оценкой МРЭ при более распространенном поражении. Установлена значимая корреляция значения индекса MaRIA с общей балльной оценкой индекса SES-CD (R = 0,60), что согласуется с данными, полученным A. Oussalah и соавт. [361] (R = 0,539, p = 0,001). Кроме того, большее значение индекса MaRIA наблюдалось у больных с коротким анамнезом, нежели у больных с постепенным развитием заболевания, что связано с большим повреждением кишечника при осложненном течении БК, для которого характерно фульминантное начало.

Анализ краткосрочных клинических исходов позволил установить прогностическую роль индекса MaRIA со значением 55 баллов и больше при установлении диагноза в качестве фактора риска потребности в назначении системных стероидов при 2-м визите (p = 0,0019, ОШ = 12,0, ДИ = 2,0…729). В свою

очередь, меньшее значение индекса MaRIA (среднее 36,7 баллов) при постановке диагноза чаще было связано с поддерживающей терапией препаратами 5-АСК в среднесрочной перспективе (3-й визит), что может быть критерием для стратификации больных для назначения менее агрессивной терапии.

В последнее время ведутся дискуссии относительно ДВИ, получаемых с помощью МРЭ, для обнаружения и оценки активного воспаления при БК [73, 375, 457]. Воспаление приводит к увеличению количества клеток, уменьшению свободного движения молекул воды с образованием лимфоидных агрегатов и вязкой жидкости в стенке кишки, что приводит к ограниченной диффузии на ДВИ [143, 333]. Недавно D. A. Pendsé и соавт. [375] продемонстрировали повышение чувствительности от 83 до 88 % и особенно специфичности от 52 до 91 % при использовании ДВИ дополнительно к обычным последовательностям в обнаружении активного воспаления при МРЭ. Те же данные относительно комбинации ДВИ-МРТ и МРЭ были получены при обследовании больных детей с БК [458]. Использование комбинации ДВИ в дополнение к обычным последовательностям показало, что гиперинтенсивный сигнал от стенки кишки на ДВИ достоверно чаще отсутствовал у больных с неосложненной формой БК, тогда как осложненные формы достоверно чаще ассоциировались с коэффициентом ДВИ 800 при постановке диагноза и по завершении наблюдения, что позволило нам отнести этот признак МРЭ к патогномоничным для осложненной формы БК. Это согласуется с результатами исследования N. Seo и соавт. [457], которые продемонстрировали возможность визуализировать пенетрирующие осложнения тонкой кишки с помощью ДВИ без внутривенного контрастирования.

МРЭ-оценка внутреннего контура кишки позволила верифицировать МРЭ-признаки изъязвлений. Чувствительность МРЭ в обнаружении изъязвлений составляет от 75 до 90 % [315]. Поверхностные изъязвления на МР-энтерограммах выглядят как очаг сигнала высокой интенсивности (кратер язвы), окруженный ореолом сигнала умеренной интенсивности [468]. Глубокие трансмуральные язвы выглядят как линейные, высокой интенсивности, про-

трузии в стенку кишки [468]. Мы установили, что пенетрирующая (B3) и пенетрирующая со стриктурами (B2B3) формы БК достоверно чаще ассоциировались с глубокими изъязвлениями по данным МРЭ, чем воспалительная и стриктурирующая формы БК ($p < 0,0001$, ОШ = 102,0, ДИ = 9,6…1078,4), что позволило нам отнести данный признак к характерным для пенетрирующих осложнений. Это согласуется с мнением R. Ram и соавт. [398] о возможной трансформации глубоких изъязвлений в пенетрирующие, в том числе, свищевые осложнения БК. Кроме того, по мнению N. Gourtsoyiannis и соавт. [187], изъязвления стенки кишки, наряду с ее утолщением и относительным постконтрастным усилением от лимфатических узлов,— МРЭ-признаки, имеющие самую сильную корреляцию с активной БК. Позднее эти результаты были подтверждены в большом исследовании прямого сравнения МРЭ-признаков и последующего гистологического исследования препаратов, резецированных при операциях по поводу БК [466].

Неровность наружного контура достоверно чаще наблюдалась только при осложненной форме БК. Известно, что данный МРЭ-признак связан с трансмуральными и экстрамуральными изменениями в стенке кишки [468].

Ранее было выявлено, что стенозирующие осложнения в тонкой и толстой кишке верифицируются при МРЭ с чувствительностью 100 и 71,4 % соответственно и специфичностью 93,1 и 97,7% соответственно, при этом у 46 % больных могут отсутствовать симптомы обструкции [218]. Эндоскопическое определение стеноза заключается в затруднении или невозможности проведения аппарата через суженный просвет кишки, что не является аналогичным для визуализации методами исследования в разных плоскостях, в связи с чем определение стеноза варьирует в различных исследованиях [364]. Наиболее частое определение стеноза включает в себя утолщение стенки и сужение просвета тонкой кишки, тогда как некоторые определения указывают на необходимость наличия престенотической дилатации [39]. Использование МРЭ позволяет оценить растяжимость суженных сегментов тонкой кишки и тем самым отличить сокращения кишки от стриктуры, а также определить престенотическую дилатацию, подвижность сег-

ментов тонкой кишки, дифференцировать слизистое, подслизистое и экстрамуральное поражения, что в целом помогает установить причину стеноза [317]. G. Masselli и соавт. [317] предложили рассматривать стеноз низкой степени, когда контрастирующее вещество достигает места стеноза без какой-либо задержки и свободно поступает в петлю ниже препятствия, а стеноз высокой степени определяется задержкой контрастирующего вещества в месте непроходимости, при поступлении лишь минимального его количества в петлю, лежащую за стенозом, свидетельствуя о частичной непроходимости тонкой кишки. Кроме того, существует ранжирование стеноза кишечника на стеноз высокой степени (сужение 80–100 % от нормального просвета), стеноз средней степени (60–80 %), низкой степени (50–60 %) и отсутствие стеноза (0–50 %) [355]. Мы эмпирически различаем стеноз незначительный (просвет кишки составляет 15−8 мм) и выраженный (просвет кишки менее 8 мм). Сужение просвета кишки менее 15 мм достоверно чаще наблюдалось у больных с осложнением в виде воспалительного инфильтрата в брюшной полости, который экстрамурально сдавливал просвет кишки, что позволило считать данный признак характерным для этого осложнения БК. Сужение просвета до величины меньше 8 мм наиболее часто наблюдалось у больных со стриктурирующими осложнениями. Действительно, стойкое сужение пораженного сегмента без значимого утолщения стенки кишки или МРЭ-признаков активного воспаления свидетельствует о фибростенозирующих стриктурах кишечника [469]. В свою очередь, сужение просвета до 15–8 мм, которое ассоциировалось с повышением лабораторных показателей активности БК при оценке ответа на терапию, вероятно, было связано с наличием воспалительного компонента в стриктуре, что, в свою очередь, по мнению авторов Европейского Консенсуса [417], позволяет принимать решение о медикаментозном лечении при отсутствии признаков обструкции. Вопрос о хирургическом лечении обсуждался с колопроктологами у всех 10 больных с сужением просвета до величины менее 8 мм. Однако хирургическое лечение проводилось одному больному при постановке диагноза и трем пациентам в ходе дальнейшего наблюдения. По завершении 5-летнего наблюдения не оперированными остались 6 больных, получавших

медикаментозное лечение, что позволило нам также рассматривать стриктурирующее осложнение БК в качестве относительного показания к хирургическому лечению. Кроме того, с учетом влияния индукционной терапии, анализ краткосрочных клинических исходов при 2-м визите, продемонстрировал более редкое ухудшение в виде повышения лабораторных показателей активности заболевания при стриктурах в терминальном отделе подвздошной кишки (p = 0,0094), что свидетельствует об адекватном лечении воспалительного компонента.

В свою очередь, анализ долгосрочных исходов показал, что у 6 % больных без явных МРЭ-признаков стеноза на момент постановки диагноза по завершении наблюдения заболевание прогрессировало в осложненную форму. В свою очередь, сужение просвета до величины меньше 15 мм при постановке диагноза было устойчивым признаком стенозирующего осложнения, являясь МРЭ-признаком осложненной формы БК. Данное наблюдение позволяет согласиться с мнением, что МРЭ-признаки стенозирования представляют собой констатацию факта состоявшегося осложнения, не являясь его предиктором [417].

Расширение просвета кишки, в ряде случаев престенотическое, ассоциировалось с осложнениями БК при постановке диагноза в виде кишечной непроходимости и обнаружением межкишечных свищей. Недавно была выявлена корреляция гистологически подтверждаемого трансмурального фиброза с престенотическим расширением просвета кишки при МРЭ до величины больше 30 мм у детей с БК (p = 0,0002) [42]. Мы установили значение расширения просвета кишки по данным МРЭ более 45 мм для определения кишечной непроходимости и обсуждения вопроса с колопроктологом о хирургическом лечении.

Важно исследование моторики кишечника. Ускоренное заполнение кишки контрастирующим веществом чаще наблюдалось при вовлечении в патологический процесс тощей кишки или проксимального отдела подвздошной кишки с учетом более ускоренной в норме перистальтики тощей кишки, чем подвздошной [398]. Обнаружение осложнений в виде стриктуры или воспалительного инфильтрата в брюшной полости при постановке диагноза достоверно чаще сопровождалось ограничением подвижности пораженного сегмента кишки и

замедлением пассажа контрастирующего вещества. Установленное при постановке диагноза замедление моторики являлось устойчивым признаком осложненной формы заболевания. Действительно, характерными МРЭ-признаками фиброзных стриктур являются неперестальтирующие сегменты кишечника, с утолщенной стенкой и суженным просветом кишки [61, 116, 167, 327].

МРЭ-признаками осложнения в виде воспалительного инфильтрата в брюшной полости была деформация илеоцекального клапана и невозможность дифференцировать его на фоне изменений в паракишечной клетчатке, что связано с экстрамуральным воспалительным процессом. В свою очередь, деформация илеоцекального клапана при МРЭ и отсутствие усиления сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ были связаны со стриктурой, причем преимущественно с фиброзным компонентом. Известно, что хронический фиброзирующий процесс, лежащий в основе стриктуры, дает гипоинтенсивный сигнал от стенки кишки на Т2-ВИ [468]. В свою очередь, по данным исследования D. J. Tolan и соавт. [495], МРЭ-признаки, указывающие на активную БК, включали в себя повышение интенсивности (гиперинтенсивность) сигнала на Т2-ВИ от слизистой оболочки, симптом «расчески» и обертывание жиром кишки. Для осложнения в виде воспалительного инфильтрата в брюшной полости характерным признаком была также деформация купола слепой кишки на МР-энтерограммах. В целом, изменения в слепой кишке ассоциировались с осложненной формой БК, причем деформация купола слепой кишки не встречалась при воспалительной форме БК. Таким образом, деформация илеоцекального клапана и невозможность дифференцировать его на фоне экстрамуральных изменений, а также деформация купола слепой кишки установлены нами в качестве характерных МРЭ-признаков осложненной формы БК в илеоцекальной области.

При анализе краткосрочных исходов при 2-м визите утолщение стенки слепой кишки по данным МРЭ при постановке диагноза было связано с отсутствием ответа на терапию.

Ассоциация изменений в брыжейке, по данным МРЭ, с локализацией L1 БК, объясняет их связь с более низким значением эндоскопического ин-

декса SES-CD и осложненной формой заболевания. В ряде исследований формирующийся воспалительный инфильтрат в брюшной полости как осложнение БК, по данным МРЭ, был связан с изменениями в брыжейке, обусловленными ее отеком [398]. Известно, что МРЭ-признаки вовлечения в патологический процесс брыжейки всегда связаны с активной БК [216, 398]. Анализ краткосрочных исходов позволил установить ассоциацию изменений в брыжейке при постановке диагноза с ухудшением при 2-м визите в виде повышения лабораторных показателей активности заболевания и потребностью в назначении анти-ФНО-α-препаратов, что обусловлено более высокой воспалительной нагрузкой. Мы установили различия в распределении инфильтрации в паракишечной клетчатке по данным МРЭ при постановке диагноза в зависимости от формы БК. Для осложненных форм, особенно воспалительном инфильтрате, характерно распространение ее на межкишечное пространство и прилежащие структуры, без ограничения локализацией непосредственно вокруг кишки.

Встречаемость МРЭ-признака «расческа» составила 68 %. Его наличие связано с локальным усилением кровотока в дистальных сосудах брыжейки, снабжающих воспаленный сегмент кишки и пронизывающих стенку кишечника перпендикулярно его просвету, являясь маркером активной БК [495, 529]. Мы отметили связь признака «расческа» со стриктурирующим осложнением и в целом с осложненной формой БК при постановке диагноза и по завершении наблюдения.

Одной из проблем прогрессирования БК является развитие фибростенотических осложнений, которые лежат в основе стриктурирующей и пенетрирующей со стриктурами форм БК [417]. По данным МРЭ, наиболее часто стриктуры встречались в терминальном отделе подвздошной кишки, что полностью соответствует данным о наиболее характерной локализации их при БК [398]. У 2 из 17 больных со стенозирующим осложнением (12 %) не была обнаружена стриктура при МРЭ. Недавно было установлено, что пенетрирующие осложнения в виде воспалительного инфильтрата и свищей иногда при-

водят к сложному обнаружению стриктуры при МРЭ [417]. В первом случае было неэффективно консервативное лечение воспалительного инфильтрата и уже в ходе хирургического вмешательства у пациента было обнаружено фибростенотическое осложнение. У второго больного сужение просвета, выявленное при эндоскопии, было обусловлено воспалительным стенозом без явного фиброзного компонента по данным МРЭ и регрессировавшем на фоне противовоспалительной терапии. В исследовании M. Zappa и соавт. [529] было выявлено, что МРЭ-признаки, достоверно связанные с наличием фиброза, включают в себя утолщение и гиперинтенсивность стенки кишки на Т2-ВИ, признак «расчески», свищи. В другом исследовании была обнаружена связь утолщения и гиперинтенсивности сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ, а также относительного контрастирования с гистологическими признаками активного воспаления в тонкой кишке, но не признаками фиброза [396]. В целом, несмотря на хорошо верифицированные МРТ-признаки наличия и тяжести воспаления, не были установлены подтвержденные МРЭ-признаки, достоверно определяющие фиброзный компонент стенотического поражения тонкой кишки [363]. В свою очередь, у 2 из 16 больных (12 %) с изначально неосложненной формой В1 колита Крона (L2), отсутствием признака стриктуры, по данным МРЭ, наблюдалось прогрессирование заболевания в стриктурирующую форму (В2) по завершении исследования. С другой стороны, известно, что недостатком МРЭ является слабая специфичность и чувствительность в обнаружении бессимптомных начальных стриктур вследствие недостаточно адекватного растяжения кишечника поступлением контрастирующего вещества через рот, в отличие от МРЭ после высокой клизмы, предусматривающей введение контрастирующего вещества через зонд [368]. Еще более актуальным данное ограничение становится для исследования начальных стриктур толстой кишки.

Известны два типа свищевых поражений при визуализации, включающие внутренние и перианальные свищи, с частотой встречаемости свищевых поражений в целом у одной трети больных БК [398]. Чувствительность и специфичность МРТ при обнаружении внутренних свищей составляет 84 и

100 % соответственно [208]. Свищевые пути выглядят при МРЭ как очерченные контрастирующим веществом линейные тяжи высокой интенсивности или как фиброзная реакция брыжейки вокруг воспаленного свищевого хода за счет относительного повышения контрастности, отражающего более интенсивное кровоснабжение при активном воспалении в свищевых ходах [302, 468]. На ДВИ МРТ свищи представлены линейными или ползучими гиперинтенсивными тяжами [469]. Встречаемость пенетрирующих осложнений в виде свищей при постановке диагноза составила 23 %, при этом внутрибрюшных — 7 %. Мы установили связь внутриабдоминальных свищей с воспалительным инфильтратом, которая хорошо известна специалистам по БК, поскольку свищи являются признаком трансмурального распространения болезни, предполагают глубокие изъязвления стенки кишечника и экстрамуральное вовлечение соседних петель кишок или прилегающих органов [466, 468]. Кроме того, мы установили связь верифицируемого при постановке диагноза инфильтрата в илеоцекальной области с вовлечением в патологический процесс терминального отдела подвздошной кишки, слепой кишки и подвздошной кишки с ухудшением при оценке ответа на терапию в виде повышения лабораторных показателей активности болезни.

Увеличение всех групп лимфатических узлов по данным МРЭ, причем с однородным усилением сигнала выше интенсивности от кровеносного сосуда и наличием гиперинтенсивного сигнала на ДВИ, мы установили в качестве характерного признака осложненной формы БК. По данным других исследований, лимфоаденопатия брыжейки является частой находкой при МРЭ у пациентов с активной БК [188, 398].

Таким образом, использование МРЭ с досмотром толстой кишки позволило визуализировать тонкую и толстую кишку, оптимально обнаружить внутриполостные и экстрамуральные изменения, дифференцировать воспалительную (неосложненную) форму БК от осложненных форм заболевания. Установлены также МРЭ-признаки, являющиеся предикторами клинических исходов.

МРЭ-оценка активности БК с помощью индекса MaRIA в каждом сегменте включала в себя утолщение стенки, относительное контрастирование и наличие отека стенки кишки, а также наличие язв [420, 421]. В нашем исследовании наблюдалась значимая корреляция суммарных значений индексов MaRIA и SES-CD, что согласуется с данными других исследований [37, 358]. Однако посегментное сопоставление индексов MaRIA и SES-CD показало отсутствие значимой корреляции при оценке состояния терминального отдела подвздошной кишки и нисходящей ободочной кишки, тогда как получена хорошая связь значений MaRIA и SES-CD в восходящей ободочной кишке, поперечной ободочной кишке и прямой кишке ($R = 0,69$, $p = 0,0016$, $R = 0,51$, $p = 0,0214$ и $R = 0,69$, $p = 0,0005$ соответственно). В свою очередь, в исследовании J. Florie и соавт. [160] выявили лучшую корреляцию МРЭ-признаков и эндоскопической активности в терминальном отделе подвздошной кишки у больных с обострением БК ($r = 0,63$). С другой стороны, в ряде исследований не обнаружили или выявили очень слабую корреляцию между отдельными признаками МРЭ и эндоскопическими показателями воспаления в ходе илеоколоноскопии [355, 420]. Мы не проводили прямого сравнения отдельных МРЭ-признаков с индексом эндоскопической активности.

Исследуя динамику трансмуральных и экстрамуральных повреждений при подвздошной локализации БК с помощью МРЭ на фоне лечения инфликсимабом, G. Van Assche и соавт. [37] выявили, что МРЭ-признаки способны регрессировать, но в короткие сроки полный регресс наблюдается редко. В ходе наблюдения в качестве определения МРЭ-ремиссии мы установили значение общего индекса MaRIA менее 50 баллов. Ранее J. Rimola и соавт. [420, 358] выявили, что данное значение имеет чувствительность 75 % и специфичность 80 % для прогнозирования эндоскопического заживления язв. В соответствии с ранее предложенными МРЭ-признаками, для определения разрешения трансмуральных изменений мы оценивали следующие показатели — отек стенки кишки, утолщение стенки, усиление интенсивности сигнала на Т2-ВИ, увеличение лимфатических узлов, симптом «расчески» [358].

Действительно, для оценки активности заболевания необходим целый ряд МРЭ-признаков, которые следует рассматривать совокупно, в том числе толщина стенки, гиперинтенсивность сигнала от стенки кишки и брыжейки, относительное постконтрастное усиление сигнала от стенки кишки [396].

В настоящее время никакой метод визуализации в разных плоскостях не в состоянии помочь определить клиническую значимость фиброзного компонента стриктуры, что крайне важно для выбора терапевтической стратегии, поскольку противовоспалительную терапию следует рассматривать только тогда, когда стеноз имеет воспалительный компонент [413]. Хорошо установленными и наиболее часто описываемыми с помощью МРЭ являются три модели — активное воспаление, фибростенозирующие осложнения и свищи при БК [398]. Они, в свою очередь, определяют осложненный фенотип БК [363]. Например, МРЭ, проводимая для определения формы БК, согласно Монреальской классификации, перед оперативным вмешательством, показала высокую чувствительность (96 %) для обнаружения стриктуры, в то время как самая низкая чувствительность была выявлена для диагностики воспалительного инфильтрата (81 %), при этом лучшая корреляция МРЭ-признаков установлена при обнаружении свищей (R = 0,895) [448]. Однако пенетрирующий фенотип БК, согласно Монреальской классификации, может иметь два компонента — стриктурирующее и пенетрирующее осложнения. Мы впервые произвели попытку провести сравнительный анализ и установить характерные МРЭ-признаки для стриктурирующей (B2) и пенетрирующей со стриктурами (B2B3) форм заболевания на момент постановки диагноза, выделив пенетрирующий МРЭ-компонент (B3) в составе формы B2B3, не характерный для стриктур (B2). Установлены независимые МРЭ-признаки в качестве предикторов стриктурирующей и пенетрирующей со стриктурами форм БК, прогностическая значимость которых проверена при МРЭ у больных перед оперативным вмешательством и выявлена высокая чувствительность и специфичность в ходе последующей интраоперационной и гистологической оценки. Определение наличия или отсутствия пенетрирующего

компонента при верификации стриктуры перед оперативным лечением представляется крайне важным в рутинной практике, прежде всего для принятия решения относительно лечебных подходов, а также тактики ведения больного после операции. Таким образом, МРЭ имеет преимущество над эндоскопией в идентификации пенетрирующих осложнений, что может привести к более своевременному началу и более мощным терапевтическим вариантам лечения или хирургическому вмешательству.

4.9. Анализ влияния базисной терапии на клинические исходы. Обсуждение показаний к хирургическому лечению

Ретроспективный анализ базисной терапии до включения в исследование позволил выявить типичную картину, отражающую повседневную практику, когда больному с характерными для ВЗК изменениями слизистой оболочки, обнаруженными при илеоколоноскопии, назначают препараты 5-АСК, а также системные или топические стероиды до верификации окончательного диагноза (получения гистологического заключения, результатов визуализации). Как правило, лечение назначали по поводу предполагаемого диагноза «язвенный колит», что объясняет связь лечения с локализацией БК (L2 и L3).

Следует отметить, что только один пациент не получал базисную терапию в ходе всего исследования на всех визитах.

Достоверно реже базисную терапию при постановке диагноза не назначали больным с фульминантным характером дебюта, уже осложненной формой заболевания и, соответственно, большей потребностью в хирургическом лечении за весь период наблюдения. Достоверно чаще это были больные с терминальным илеитом и достоверно реже — с илеоколитом Крона. Кроме того, отсутствие назначения базисной терапии было связано с более старшим возрастом на момент постановки диагноза и с легкой клинической активностью заболевания, что соответствует положению Консенсуса II ECCO [131] по ведению больных с легкими симптомами БК относительно не назначаемо-

го им медикаментозного лечения. Даная тактика вполне оправдывала себя благоприятными краткосрочными исходами. Однако, в 14 % случаев потребовалось назначение системных стероидов при 2-м визите.

В свою очередь, отсутствие назначения базисной терапии при 2-м визите (у 14 % больных) было связано с клиническим ухудшением, достоверно более частым прогрессированием по данным МРЭ и потребностью в усилении терапии иммуносупрессорами в ходе последующего наблюдения, что противоречит данным систематического обзора клинических испытаний об эффективности плацебо у 14–24 % больных [481]. В последующем усиление терапии иммуносупрессорами при 4-м визите потребовалось каждому четвертому больному, не получавшему базисную терапию при 3-м визите.

Таким образом, анализ исходов демонстрирует наблюдаемую в повседневной клинической практике постепенно увеличивающуюся потребность в агрессивной терапии у каждого четвертого пациента в среднесрочной и долгосрочной перспективе в ходе естественного течения исходно неактивной БК. Необходима более тщательная стратификация больных при определении рекомендаций по лечению в рамках поддерживающей терапии с постоянным строгим контролем активности заболевания.

Анализ назначаемой проспективно базисной терапии позволил установить основные показания к назначению основных групп препаратов и влияние их на клинические исходы в повседневной практике.

Несмотря на назначение при постановке диагноза каждому третьему пациенту, монотерапия препаратами 5-АСК проводилась в 12 % случаев и, как правило, назначалась больным с легкой активностью БК, что соответствовало существующим Европейским рекомендациям [131]. Мы не установили влияния монотерапии препаратами 5-АСК на краткосрочные клинические исходы.

При 2-м визите монотерапия препаратами 5-АСК продолжена у 18 % больных, в целом ее назначали в 22 % случаев. Это соответствует представлениям о том, что определенная часть больных БК (27−43 %) с легкими симптомами заболевания, не нуждаются в назначении системных стероидов и

иммуносупрессоров [131, 168, 195]. Важно, однако, отметить, что лечение препаратами 5-АСК при 2-м визите ассоциировалось с отсутствием клинической ремиссии в среднесрочной перспективе.

Кроме того, мы выявили неэффективность часто используемой практическими врачами комбинации препаратов 5-АСК с индукционным курсом системных стероидов с попыткой в последующем продолжить поддерживающую терапию препаратами 5-АСК, что в 33 % случаев приводило к стероидозависимости, аналогичной таковой при монотерапии системными стероидами (30 %) и возникавшей в два раза чаще, чем при использовании комбинации системных стероидов с иммуносупрессорами (17 %). При оценке среднесрочных исходов отмечалась более редкая потребность в хирургическом лечении при 3-м визите у больных, которым назначали препараты 5-АСК, что связано в целом с исходно меньшей активностью заболевания у больных этой группы.

Таким образом, назначение препаратов 5-АСК для индукции ремиссии и при оценке ответа на терапию больных с легкой активностью БК не связано с плохими клиническими исходами в краткосрочной перспективе, но сопряжено с риском отсутствия клинической ремиссии в среднесрочной перспективе. Не следует назначать препараты 5-АСК в качестве поддерживающей терапии больным с индукцией ремиссии системными стероидами в связи с высоким риском развития стероидозависимости. Более редкая потребность в хирургическом лечении в среднесрочной перспективе отражает в целом верную стратификацию больных при назначении индукционной терапии препаратами 5-АСК при постановке диагноза в рутинной практике Городского центра ВЗК, однако требует более строгого контроля активности заболевания после коррекции терапии для своевременной верификации больных с сохраняющейся клинической активностью.

Несмотря на отсутствие доказанной клинической эффективности препаратов 5-АСК при БК, они продолжают использоваться для лечения больных с легкой активностью заболевания [131]. Поддерживающую терапию препаратами 5-АСК в виде монотерапии проводили 19 % больным при 3-м визите и

15 % — при 4-м визите, как правило больным, получавшим ее с момента начала лечения, без потребности в назначении иммуносупрессоров и сохраняющимися признаками клинической и эндоскопической активности заболевания. В целом отсутствовали неблагоприятные исходы, связанные с прогрессированием заболевания или потребностью в хирургическом лечении у больных, получавших поддерживающую терапию препаратами 5-АСК. Отсутствовала статистически значимая потребность в усилении терапии иммуносупрессорами в среднесрочной перспективе. Назначение анти-ФНО-α-препаратов по завершении исследования потребовалось одному больному (2 %), получавшему монотерапию препаратами 5-АСК при 3-м визите. Эти результаты вполне соответствует существующему представлению о небольшой популяции больных БК, у которых заболевание прогрессирует крайне медленно [168, 186]. Именно эти больные могут извлечь пользу от малоагрессивной поддерживающей терапии.

Таким образом, назначение препаратов 5-АСК в качестве поддерживающей терапии в клинической практике можно рассматривать у больных с воспалительной формой БК, отсутствием системной активности и легкой эндоскопической активностью (SES-CD 6 баллов и меньше). Поддерживающую терапию следует проводить только тем пациентам, которые ответили на индукционную терапию препаратами 5-АСК. При назначении системных стероидов необходимо дополнительно назначать иммуносупрессоры. Долгосрочный прием препаратов 5-АСК в виде монотерапии возможен при отсутствии признаков прогрессирования в ходе постоянного строгого контроля активности заболевания.

Связь применения ректальных форм месалазина при постановке диагноза с потребностью в назначении иммуносупрессоров при оценке ответа на терапию обусловлена трансмуральным характером поражения стенки кишки у больных БК и недостаточной эффективностью топических форм месалазина, что согласуется с отсутствием доказательной базы по их эффективности и рекомендаций по их использованию у больных БК [186].

Назначение системных стероидов является стандартной базисной терапией БК среднетяжелой и тяжелой степени не только в рекомендациях, но и по-

вседневной врачебной практике [186]. В нашем исследовании показанием для ее назначения являлась клинически, лабораторно и эндоскопически определяемая активность заболевания, соответствующая среднетяжелой и тяжелой степени. Системные стероиды назначали каждому второму пациенту для индукции ремиссии, в большинстве случаев — в комбинации с тиопуринами, но у 20 % больных в виде монотерапии. Данная «step-up» тактика в лечебных подходах являлась рекомендацией I Консенсуса ECCO по индукции ремиссии системными стероидами у больных среднетяжелой БК [499]. Однако II консенсус ECCO по БК (2010 г.) [131] рекомендует раннее подключение иммуносупрессоров к системным стероидам, так называемый, «быстрый step-up» подход. Назначение системных стероидов было связано с колитом Крона, что соответствует данным других авторов о более редком их назначении при локализации L1 [356].

При оценке ответа на монотерапию системными стероидами у 30 % больных отмечено формирование стероидозависимости, что полностью согласуется с данными J. Tung и соавт. [500], которые оценивали частоту развития стероидозависимости в ходе однолетнего наблюдения детей с БК после индукционного курса системных стероидов. Стероидозависимость наблюдалась достоверно чаще у больных с неосложненной формой заболевания, что позволяет думать об отсутствии влияния на ее развитие осложнений БК. Формирование стероидозависимости потребовало повторного назначения системных стероидов, уже в комбинации с иммуносупрессорами и более постепенным снижением дозы, согласно рекомендациям ECCO [131].

Комбинацию системных стероидов с тиопуринами, в качестве первой линии терапии, назначали 20 % больным для продолжения последующей поддерживающей терапии иммуносупрессорами — лечебный подход, полностью соответствующий рекомендациям ECCO 2010 г. [131]. Комбинированное лечение чаще приводило к лабораторной ремиссии при оценке ответа на терапию. Тем не менее, у 36 % больных отмечена неэффективность данного подхода, поскольку сформировалась стероидозависимость, потребовавшая назначения повторного курса системных стероидов или в качестве второй

линии терапии назначения анти-ФНО-α-препаратов. При этом на формирование стероидозависимости не влияла осложненная или неосложненная форма заболевания. Оперативному лечению подверглись 16 % больных.

Ранее было выявлено, что не более чем у 25 % больных, получавших индукционную терапию системными стероидами, сохраняется ремиссия в течение года, несмотря на поддерживающую терапию иммуносупрессорами [212]. В свою очередь, согласно существующим рекомендациям, развитие стероидозависимости, особенно при неэффективности иммуносупрессоров, является показанием для назначения анти-ФНО-α-препаратов, которые призваны минимизировать использование системных стероидов [131]. Однако анти-ФНО-α-препараты были назначены только в 64 % случаев стероидозависимости. В целом потребность в их назначении в качестве второй линии терапии при 2-м визите возникла у каждого четвертого больного, получавшего комбинированную терапию системными стероидами и тиопуринами при постановке диагноза.

Известно, что несмотря на ожидаемую пользу от назначения тиопуринов при БК, их применение нередко ограничивается высокой частотой развития побочных эффектов. Нежелательные явления, связанные с приемом тиопуринов встречаются в 5–40 % случаев [486]. Из-за побочных эффектов каждому четвертому больному приходится прекращать лечение этими препаратами [177]. Мы установили развитие миелотоксичности в виде лейкопении у 14 % больных на фоне лечения тиопуринами, что потребовало отмены препарата. Анти-ФНО-α-препараты назначены в 78 % случаях отмены тиопуринов по причине миелотоксичности.

Показанием для назначения системных стероидов при 2-м визите являлась сохраняющаяся высокая активность заболевания, определяемая лабораторно и эндоскопически, с потребностью повторного их назначения у 46 % больных, что согласуется с данными G. T. Ho и соавт. [212] относительно необходимости повторного назначения системных стероидов после индукционного курса. В ходе наблюдения при 3-м визите частота стероидозависимости в целом составила 26 %, причем одинаково часто — у больных, получав-

ших монотерапию (15 %) или комбинированную терапию с иммуносупрессорами (17 %). Однако повторное назначение системных стероидов достоверно чаще приводило к развитию стероидозависимости при 3-м визите у больных с осложненными формами БК, предполагая потребность в своевременном хирургическом лечении осложнений, что согласуется с мнением других исследователей [332]. Потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов при 3-м визите у больных, получавших системные стероиды при 2-м визите, оставалась такой же, составляя 25 %. В свою очередь, у больных с неосложненной формой заболевания повторное назначение системных стероидов при оценке ответа на терапию являлось фактором риска потребности назначения анти-ФНО-α-препаратов в среднесрочной перспективе.

Таким образом, при индукции ремиссии монотерапия системными стероидами приводит к стероидозависимости у 30 % больных, без влияния на клинические исходы в краткосрочной перспективе. В свою очередь, развитие у 14 % больных лейкопении, а также высокая частота стероидозависимости при 2-м визите (36 %) и потребность в повторном назначении системных стероидов свидетельствовали об отсутствии «стероид-сберегающего» эффекта тиопуринов в рамках комбинированной терапии в краткосрочной перспективе, что необходимо учитывать лечащим врачам, назначающим базисную терапию больным при постановке диагноза, с тщательной стратификацией пациентов для более продолжительной индукционной фазы системными стероидами, превышающей рекомендуемый 12-недельный интервал у больных с воспалительной формой заболевания или своевременным хирургическим лечением осложнений.

Необходимость в повторном курсе системных стероидов при оценке ответа на терапию (2-й визит) у больных с осложненной формой БК должна настораживать лечащего врача относительно риска формирования стероидозависимости. В связи с этим, несмотря на отсутствие по данным методов визуализации (ВИКС, МРЭ) признаков прогрессирования БК в краткосрочной перспективе, в качестве альтернативы повторного назначения системных стероидов или не дожидаясь развития стероидозависимости, междисциплинарной команде гастроэнтерологов

и колопроктологов необходимо своевременно принимать решение относительно лечебной тактики у больных с осложненной формой заболевания, в том числе своевременного хирургического лечения. Целесообразна более тщательная стратификация лечащим врачом больных с неосложненной формой БК для своевременного назначения анти-ФНО-α-препаратов при необходимости повторного назначения системных стероидов в рамках индукционной терапии.

Показанием для назначения системных стероидов в ходе наблюдения при оценке поддерживающей терапии (3-й визит) являлись сохраняющаяся высокая активность заболевания, определяемая лабораторно и эндоскопически, чаще у больных, не получавших иммуносупрессоры в качестве поддерживающей терапии при 2-м визите, что позволяет сделать вывод о наличии «стероид-сберегающего эффекта» поддерживающей терапии иммуносупрессорами в долгосрочной перспективе у больных БК, что полностью согласуется с существующим представлением, согласно рекомендациям ECCO [186]. Ранее было выявлено, что курение являлось независимым предиктором потребности в иммуносупрессорах и биологической терапии у больных БК [107, 351, 372]. В нашем исследовании у продолжающих курить больных чаще возникала необходимость назначения системных стероидов в ходе наблюдения. Мы впервые отметили потребность в системных стероидах в ходе наблюдения у больных с полиморфизмом ATG16L1 (841*A/G), что согласуется с установленной нами ранее (см. раздел 3.4) роли его в прогрессировании заболевания.

Несмотря на комбинированную терапию системными стероидами и иммуносупрессорами, частота формирования стероидозависимости в целом при 4-м визите составляла 25 %, при этом достоверно чаще у больных с воспалительной формой заболевания. Потребность в повторном их назначении возникла в 11 % случаев.

Следует отметить, что в целом, в ходе всего наблюдения «стероид-сберегающий эффект» наблюдался в основном у больных с воспалительной формой БК, позволяя снизить частоту стероидозависимости (17 %), тогда как у больных осложненной формой БК комбинация с иммуносупрессорами на

26 % чаще приводила к стероидозависимости, чем монотерапия системными стероидами, демонстрируя тот профиль пациента с осложненной БК, который следует обсуждать междисциплинарной команде относительно показаний к хирургическому лечению.

В свою очередь, неблагоприятные клинические исходы при 4-м визите у больных, получавших системные стероиды в рамках поддерживающей терапии в ходе наблюдения (3-й визит), включали повышение клинических, лабораторных и эндоскопических признаков активности заболевания, прогрессирование по данным МРЭ. У 39 % больных возникла потребность в госпитализации, у 30 % — в хирургическом лечении. Прогрессирование заболевания по завершении наблюдения наблюдалось у 36 % больных, причем у больных с воспалительной формой прогрессирование наблюдалось в 44 % случаев.

Следует отметить, что у больных осложненной формой БК назначение системных стероидов приводило к прогрессированию стриктурирующих, осложнений, что позволяет выделить профиль пациентов, которым категорически нельзя назначать эти препараты вследствие их неэффективности и риска септических осложнений. Кроме того, частое назначение системных стероидов госпитализированным больным с осложненной формой заболевания, которое наблюдалось по завершении исследования, свидетельствует о тактике «терапии отчаяния» и отсутствии адекватного своевременного междисциплинарного подхода на предыдущих этапах лечения.

Таким образом, факторами риска потребности в системных стероидах в среднесрочной перспективе являлись статус курильщика и полиморфизм ATG16L1 (841*A/G). Наблюдаемые нами неблагоприятные долгосрочные клинические исходы, которые были связаны с повторными курсами системных стероидов в ходе наблюдения, позволяют рассматривать данное лечение как способствующее прогрессированию БК. Стероидозависимость у больных с осложненной формой заболевания необходимо рассматривать как показание к хирургическому лечению. Стероидозависимость у больных с воспалительной формой заболевания — к назначению биологической терапии.

Показанием для назначения иммуносупрессоров для поддерживающей терапии являлась исходно высокая активность заболевания, определяемая лабораторно и эндоскопически, что требовало назначения системных стероидов для индукции ремиссии, что согласуется с рекомендациями ECCO [131]. Их назначение при коррекции лечения при 2-м визите было связано с более частым наступлением клинической и лабораторной ремиссии в среднесрочной перспективе (при 3-м визите). Тем не менее, у каждого четвертого больного изначально ответившего на иммуносупрессоры, при 3-м визите возникала потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов. В ходе всего наблюдения сохранялся риск отмены тиопуринов у 11 % больных, в связи с непереносимостью, прежде всего вследствие миелотоксичности. Во многих работах уже упоминалось об особых требованиях по ведению больных, получающих тиопурины [148, 181].

Таким образом, несмотря на более частое достижение клинической и лабораторной ремиссии заболевания в среднесрочной перспективе у больных, получающих тиопурины в рамках индукционной терапии, необходим тщательный контроль активности заболевания и, при необходимости, своевременное усиление базисной терапии — назначение анти-ФНО-α-препаратов.

Основным показанием для поддерживающей терапии иммуносупрессорами являлась коррекция лечения системными стероидами при 2-м визите в комбинации с иммуносупрессорами, что полностью соответствует рекомендациям ECCO по ведению больных со среднетяжелой БК [131, 186]. Данное лечение чаще назначалось больным с увеличением СОЭ и большей средней концентрацией ФК, что свидетельствовало о сохраняющейся активности заболевания при 3-м визите. Кроме того, с ее назначением были связаны молодой возраст, наличие перианальной БК и тяжелые эндоскопические поражения при постановке диагноза, что согласуется с данными других авторов и рекомендациями ECCO относительно лечения больных с признаками плохого прогноза БК [131, 186].

Ряд авторов указывают на превосходство тиопуринов над плацебо в рамках профилактики послеоперационного рецидива БК [115]. В нашем ис-

следовании, с учетом длительности приема иммуносупрессоров, отсутствовала статистически значимая связь достижения эндоскопической ремиссии при 4-м визите при поддерживающей монотерапии этими препаратами. В свою очередь, монотерапия иммуносупрессорами при 3-м визите давала протективный эффект у больных с осложненной формой БК относительно снижения частоты госпитализаций и хирургического лечения. Однако вне зависимости от формы БК достоверно чаще при 4-м визите наблюдалась потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов у больных, получающих поддерживающую монотерапию иммуносупрессорами.

Потребность в оптимизации дозы анти-ФНО-α-препаратов по завершении наблюдения у 35 % больных, получавших поддерживающую комбинированную терапию анти-ФНО-α-препаратом с иммуносупрессором, причем в 2 раза чаще у больных с изначально осложненной формой заболевания, можно рассматривать как низкую эффективность данного подхода у больных с осложненной формой болезни. Схожие результаты продемонстрированы в работе G. W. Moran и соавт. [332], обнаруживших, что назначение иммуносупрессоров и анти-ФНО-α-препаратов на стадии развития осложнений БК менее эффективно и связано с высоким риском оперативного вмешательства, в то время как начало лечения на боле раннем этапе, при воспалительной форме заболевания, снижает потребность в операции.

Наблюдалось расширение показаний, при которых проводилась терапия иммуносупрессорами при 4-м визите, которые включали повышение лабораторных показателей активности заболевания, клиническое ухудшение, потребность в госпитализации, осложненную форму БК, перианальные поражения, прогрессирование формы БК. Мы рассматриваем это как результат растущего бремени воспаления на исследуемую популяцию больных с недостаточно контролируемым прогрессированием болезни, с которым связано достоверно более высокое среднее содержание СРП при 4-м визите у больных с потребностью в иммуносупрессорах. Более частое назначение тиопуринов после хирургического лечения мы рассматривали как использование их для профи-

лактики послеоперационного рецидива. Эффективность такого подхода была продемонстрирована в мета-анализе L. Peyrin-Biroulet и соавт. и в других исследованиях [112, 377]. В свою очередь, хирургическое вмешательство в ходе всего периода наблюдения являлось фактором риска потребности назначения иммуносупрессоров по его завершении, что предполагает рекомендовать более внимательный контроль послеоперационного течения заболевания и своевременную корректировку базисной терапии в повседневной практике. Наше наблюдение согласуется с данными ряда авторов о высокой частоте послеоперационного рецидива БК в течение года после операции [74, 434]. Особое внимание следует уделять пациентам с доказанными факторами риска рецидива при наложении анастомоза, которые включают предшествующие резекции, пенетрирующие осложнения и статус курильщика [322, 404].

При 4-м визите потребность в усилении терапии метотрексатом наблюдалась у 19 % больных, а у каждого четвертого больного — в назначении анти-ФНО-α-препаратов, что можно рассматривать в качестве определения формирования рефрактерности к тиопуринам. О необходимости более пристального изучения больных, у которых установлена рефрактернсть к иммуносупрессорам, указывают авторы II Консенсуса ECCO по БК [131].

Таким образом, в ходе наблюдения, по мере прогрессирования заболевания расширяется спектр состояний, связанных с использованием иммуносупрессоров. Исходно более высокая активность заболевания у больных, получавших лечение иммуносупрессорами, отсутствие связи лечения иммуносупрессорами с неблагоприятными исходами в долгосрочной перспективе, а также протективный эффект препаратов данной группы в отношении хирургических вмешательств у больных с осложненной формой заболевания, предполагает умеренный болезнь-модифицирующий эффект терапии в рутинной практике. Однако формирование рефрактерности к иммуносупрессорам, как минимум, у каждого четвертого пациента, свидетельствует о необходимости строгого контроля не только побочных эффектов, но и объективной оценки ответа на терапию.

В нашем исследовании лечение анти-ФНО-α-препаратами при постановке диагноза назначалось только 4 больным БК, что соответствовало подходу, предложенному для лечения заболевания на ранней стадии иммуносупрессорами и анти-ФНО-α-препаратами в надежде предотвратить структурные повреждения кишечника [126, 441]. Однако только одному больному анти-ФНО-α-терапия была назначена до появления осложнений, т. е. на ранней стадии заболевания. Малый размер выборки не позволил нам провести анализ влияния подхода «сверху вниз» на клинические исходы. По завершении 5-летнего периода наблюдения оперирован только 1 больной с формой B2B3, которому проводилось дренирование абсцесса. Прогрессирования болезни у трех больных не наблюдалось.

При 2-м визите анти-ФНО-α-препараты получали 13 % больных, чаще с более тяжелыми эндоскопическими поражениями, перианальной БК и назначением системных стероидов при постановке диагноза. Таким образом, лечение анти-ФНО-α-препаратами исходно назначали пациентам с более агрессивным течением БК, что соответствовало рекомендациям ECCO [131, 186]. Тем не менее, уже среднесрочные исходы (3-й визит), свидетельствуют о более редко возникающем клиническом ухудшении и меньшей потребности в усилении терапии иммуносупресорами, что мы определяли в качестве «иммуносупрессор-сберегающего» эффекта анти-ФНО-α-препаратов. Результаты рандомизированных контролируемых испытаний демонстрируют протективный эффект анти-ФНО-α-терапии в отношении потребности в хирургических вмешательствах в течение годичного периода наблюдения [95, 194, 441].

Таким образом, назначение анти-ФНО-α-препаратов в качестве второй линии терапии следует рассматривать для лечения больных с тяжелыми выявляемыми эндоскопически поражениями, перианальной БК, назначением системных стероидов и иммуносупрессоров при постановке диагноза. Среднесрочные исходы в клинической практике свидетельствуют о клинической эффективности у 15 % больных и 5-кратном «иммуносупрессор-сберегающем» эффекте анти-ФНО-α-терапии.

Поддерживающая терапия анти-ФНО-α-препаратами при 3-м визите проводилась в 23 % случаев, как правило больным с перианальными поражениями, назначением системных стероидов и иммуносупрессоров при постановке диагноза и оценке ответа на терапию, что в целом соответствует рекомендациям ECCO [131, 186]. Более частое назначение анти-ФНО-α-терапии при колите Крона согласуется с данными исследования, показавшего лучший ответ на данную терапию у больных с колитом Крона, чем у пациентов с подвздошной локализацией заболевания [509]. По завершении исследования при 4-м визите анти-ФНО-α-терапия проводилась практически каждому второму больному (46 %). Отмечено расширение показаний для назначения анти-ФНО-α-терапии, которые включали в себя формирование стероидозависимости, неэффективность тиопуринов, клиническое ухудшение, а также прогрессирование по данным эндоскопии и МРЭ, потребность в хирургическом лечении, прогрессирование формы БК, что отражает увеличение в исследуемой популяции больных с прогрессирующим фенотипом болезни. Более частое назначение анти-ФНО-α-препаратов после хирургического лечения при 4-м визите мы рассматривали в качестве профилактики рецидива после индукции хирургической ремиссии. Протективная роль операции при лечении осложнений БК хорошо доказана [405].

Долгосрочные исходы при 4-м визите, связанные с поддерживающей анти-ФНО-α-терапией при 3-м визите, свидетельствуют о более частом заживлении слизистой оболочки (23 %) у больных с воспалительной, но не осложненной формой заболевания. В свою очередь, достижение эндоскопической ремиссии при 4-м визите было связано с хорошими клиническими исходами по завершении наблюдения. Это согласуется с мнением G. W. Morgan и соавт. [332], обнаруживших при ретроспективной оценке большой когорты больных БК, что лучшие исходы достигаются при назначении иммуносупрессоров или анти-ФНО-α-препаратов больным до появления осложнений БК, а задержка лечения увеличивает частоту его неэффективности. Врачи часто сталкиваются с проблемой начала анти-ФНО-α-терапии после развития осложнений, в том

числе при обсуждении хирургического лечения [332]. Анти-ФНО-α-терапия может уменьшить воспалительный компонент в стриктуре и таким образом предотвратить оперативное вмешательство или сократить объем резекции [459]. В нашем исследовании в качестве альтернативы хирургического лечения при 4-м визите анти-ФНО-α-препараты назначали в 63 % случаев.

Следует подчеркнуть, что у 44 % больных, получавших поддерживающую анти-ФНО-α-терапию, по завершении исследования наблюдалась клиническая ремиссия. В свою очередь, у каждого четвертого пациента потребовалась оптимизация дозы препарата по завершении периода наблюдения, что можно рассматривать в качестве определения рефрактерности к анти-ФНО-α-препаратам — важная группа пациентов, заслуживающая особого изучения, по мнению авторов Консенсуса ECCO [131]. Мы установили зависимость потребности в оптимизации дозы по завершении исследования от нарушения режима введения инфликсимаба в ходе поддерживающей терапии, что согласуется с результатами рандомизированных исследований относительно большей эффективности планового введения инфликсимаба, нежели эпизодических инфузий [194]. В рутинной практике нашего Городского центра ВЗК вынужденные перерывы в лечении, связанные с проблемами обеспечения анти-ФНО-α-препаратами, чаще возникали при комбинированной терапии. Однако это не повлияло на частоту потребности в оптимизации дозы анти-ФНО-α-препаратов по завершении исследования. Таким образом, мы отметили положительный эффект иммуносупрессоров в ситуациях, связанных с вынужденным нарушением режима плановой терапии инфликсимабом. В рандомизированных исследованиях продемонстрирована способность азатиоприна уменьшать иммуногенность и усиливать эффективность инфликсимаба [97]. Наше исследование позволило продемонстрировать роль иммуносупрессоров в рамках поддерживающей терапии в комбинации с инфликисмабом в виде своеобразного «мостика», оказывающего протективное действие в отношении вынужденных перерывов в плановом введении инфликсимаба и в связи с этим потребности в оптимизации дозы препарата по завершении исследования.

Таким образом, мы установили факторы риска потребности в назначении анти-ФНО-α-терапии в долгосрочной перспективе, которые включают более молодой возраст, форму B2B3 (p = 0,0345, ОШ = 2,4, ДИ = 1,1…5,9), локализацию L2 (p = 0,0432, ОШ = 2,14, ДИ = 1,08…4,23) и перианальные поражения (p = 0,0192, ОШ = 2,44, ДИ = 1,21…4,91) при постановке диагноза, а также предшествовавший ошибочный диагноз язвенного колита, по поводу которого назначалась базисная терапия до включения в исследование (p = 0,0381, ОШ = 2,78, ДИ = 1,15…6,75). Установлено формирование рефрактерности к анти-ФНО-α-препаратам в виде потребности в оптимизации дозы у 24 % больных.

Анти-ФНО-α-терапию в рутинной практике можно рассматривать в виде болезнь-модифицирующей терапии у больных с воспалительной, неосложненной формой БК и в качестве альтернативы хирургического лечения у некоторых пациентов со сформировавшимися осложнениями, что подчеркивает важность регулярного мониторинга активности заболевания и междисциплинарного взаимодействия гастроэнтерологов и колопроктологов для своевременной стратификации больных для хирургического лечения и (или) более агрессивной терапии. В повседневной практике биологическую терапию инфликсимабом следует комбинировать с иммуносупрессорами в случае возможного нарушения плановых инфузий препарата. Для достижения заживления слизистой оболочки лечение следует назначать на ранней стадии болезни, до появления осложнений заболевания. У больных с воспалительной формой БК анти-ФНО-α-терапия дает болезнь-модифицирующий эффект в долгосрочной перспективе, определяемой 5-летним периодом наблюдения.

При постановке диагноза и оценке ответа на терапию назначение антибактериальных препаратов в составе другой базисной терапии может рассматриваться у больных с высокой клинической и эндоскопической активностью заболевания, а также при наличии осложнений по данным визуализации, что полностью согласуется с рекомендациями ECCO [131, 186]. При этом мы не установили влияния лечения антибактериальными препаратами на краткосрочные и среднесрочные исходы. Возможно, это связано с недос-

таточно продолжительным курсом лечения (не более 1 мес), который назначали пациентам в ходе наблюдения. Молодой возраст, наличие перианальных поражений при постановке диагноза может рассматриваться в качестве риска потребности в назначении антибактериальных препаратов в составе другой базисной терапии в ходе наблюдения [131]. При анализе клинических исходов по завершении исследования установлена связь назначения антибактериальных препаратов при 3-м визите с хирургическим лечением и перианальными поражениями при 4-м визите.

По завершении исследования антибактериальные препараты назначали больным с клиническим ухудшением, повышением лабораторных показателей активности патологического процесса, прогрессированием по данным эндоскопии и МРЭ, а также назначением анти-ФНО-α-препаратов, хирургическим лечением.

Таким образом, показанием для назначения антибактериальных препаратов больным БК являются осложнения заболевания, в том числе связанные с его прогрессированием. Анализ клинических исходов позволил считать потребность в назначении антибактериальных препаратов в ходе ведения больных БК фактором риска хирургического лечения в долгосрочной перспективе ($p = 0{,}0424$, ОШ = 3,12, ДИ = 1,16…8,39).

Мы уже подробно обсуждали клинические исходы относительно потребности в хирургическом вмешательстве (см. разделы 4.7.1, 4.7.2, 4.8). Достоверно чаще потребность в хирургическом лечении при постановке диагноза возникала у больных с осложнениями БК в виде абдоминального инфильтрата, абсцесса, стриктуры кишки и кишечной непроходимости.

Показанием к хирургическому лечению в период наблюдения до 2-го визита являлось отсутствие ответа на медикаментозное лечение осложненной формы БК, которое назначалось при установлении диагноза в качестве альтернативы хирургическому. Осложнения, не поддающиеся медикаментозному лечению, включали в себя абдоминальный инфильтрат, абсцесс, межкишечные свищи и кишечную непроходимость, что позволило нам рассматривать

их в качестве абсолютных показаний к хирургическому лечению. Часть больных со стриктурирующим осложнением заболевания ответили на индукционную терапию, что позволило нам рассматривать его в качестве относительного показания к хирургическому лечению. Проведение МРЭ необходимо для верификации локализации, протяженности и степени воспалительного компонента стриктуры, так как это влияет на выбор лечебной тактики. Лечебную тактику в отношении пациентов с подтвержденным диагнозом осложненной БК должна обсуждать мультидисциплинарная команда, состоящая из гастроэнтеролога, эндоскописта, колопроктолога и рентгенолога.

4.10. Анализ и обсуждение прогноза клинических исходов и прогрессирования болезни Крона

При проведении множественной иерархической регрессии с прямым или пошаговым отбором переменных мы выявили независимые предикторы некоторых неблагоприятных клинических исходов.

Наличие гематохезии при постановке диагноза являлось риском формирования стероидозависимости по завершении исследования. В свою очередь, в исследовании C. Loly [291] прогностическим фактором тяжелого течения БК, определяемого, в том числе, потребностью в повторном назначении системных стероидов, являлось вовлечение в патологический процесс толстой кишки. Это указывает на необходимость более пристального наблюдения за исчезновением клинического ответа у больных с воспалительной формой колита Крона и потребностью повторного назначения системных стероидов.

Мы установили ASCA-IgG-позитивность и наличие свищей при ВИКС в качестве предикторов неэффективности тиопуринов, что должно помочь врачу строже подходить к оценке ответа на терапию препаратами данной группы и в целом согласуется с рядом исследований, показавших роль антимикробных маркеров в прогнозе осложненной формы БК, тяжелого течения заболевания и потребности в хирургическом лечении [138, 435].

Независимые предикторы клинического ухудшения по завершении исследования включали в себя более молодой возраст, изменения, выявляемые при ВЭГДС, и резекцию тонкой кишки, проксимальнее терминального отдела подвздошной при постановке диагноза (локализация L4). Изменения при ВЭГДС в данном случае можно рассматривать как вовлеченние в патологический процесс сегмента ЖКТ, относящегося к локализации L4, согласно Монреальской классификации, который заслуживает обязательного исследования при постановке диагноза, независимо от наличия у больного соответствующих симптомов. В свою очередь, поражение верхнего отдела ЖКТ является прогностически неблагоприятным. Так, в исследовании M. Lazarev и соавт. [265] выявлена потребность в повторных хирургических вмешательствах, связанных с послеоперационным рецидивом у больных с вовлечением в патологический процесс верхнего одела ЖКТ (L4). В другом исследовании молодой возраст при установлении диагноза и потребность в резекции тонкой кишки являлись фактором риска дисфункции кишечника, которая являлась причиной сохраняющихся симптомов в долгосрочной перспективе [176].

Независимыми предикторами повышения лабораторных показателей активности патологического процесса по завершении наблюдения являлся возраст в дебюте заболевания (ОШ = 0,97, ДИ = 0,95…0,99) и указания на анемию в анамнезе (ОШ = 2,70, ДИ = 1,44…5,08), которая обусловлена, скорее всего, значимым системным воспалением. Это согласуется с результатами исследования C. Loly [291], в котором возраст дебюта и содержание гемоглобина на момент постановки диагноза являлись факторами риска тяжелого течения БК. Полученные результаты указывают на необходимость адекватного контроля активности заболевания в дебюте болезни у молодых пациентов.

Независимыми предикторами ухудшения, по данным ВИКС в конце исследования, являлось отсутствие абдоминальных болей в анамнезе, pANCA-позитивность, а также низкое содержание гемоглобина и наличие изменений при ВЭГДС при постановке диагноза. С учетом установленной нами зависимости эндоскопического заживления слизистой оболочки с бла-

гоприятными исходами по завершении исследования это позволяет более тщательно стратифицировать больных с плохим прогнозом по заживлению слизистой оболочки для своевременной оптимизации лечения.

Повышение содержания тромбоцитов и изменения при ВЭГДС при постановке диагноза были независимыми предикторами ухудшения по данным МРЭ по завершении исследования. Только в одном исследовании содержание тромбоцитов являлось фактором риска тяжелого течения БК, без конкретной оценки динамики по данным МРЭ [291]. Оценка динамики МРЭ в ходе проспективного наблюдения предполагает исследование вовлеченных в патологический процесс сегментов тонкой кишки и, вероятно, изменения, выявляемые при ВЭГДС, могут отражать более значимую вовлеченность верхнего отдела ЖКТ. Нам не встретились данные относительно прогностической роли изменений при ВЭГДС при постановке диагноза. ВЭГДС является обязательным исследованием у детей при подозрении на ВЗК, тогда как у взрослых больных с ВЗК оно не считается обязательной процедурой [110]. Установленная нами зависимость исходов заболевания от состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки указывает на необходимость дальнейшего углубленного исследования значимости изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе БК и характере течения заболевания.

Фульминантный дебют болезни установлен в качестве независимого предиктора потребности в иммуносупрессорах (тиопурины или метотрексат) по завершении исследования. Нам не встретились исследования, в которых была бы показана прогностическая роль характера дебюта БК.

В нашем исследовании наличие свищевой БК и резекция тонкой кишки проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки (L4) установлены независимыми предикторами потребности в лечении анти-ФНО-α-препаратами по завершении исследования. В исследовании C. Loly и соавт. [291] пенетрирующая форма БК при постановке диагноза также являлась предиктором тяжелого течения болезни в ходе последующего 5-летнего на-

блюдения. В целом ряде исследований вовлечение в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ (L4) являлось фактором риска хирургического вмешательства и послеоперационного рецидива [521, 384, 444]. В свою очередь, послеоперационный рецидив был сопряжен, как правило, с назначением более агрессивного медикаментозного лечения.

Независимыми предикторами потребности в хирургическом лечении по завершении наблюдения в нашем исследовании являлись молодой возраст, изменения при ВЭГДС и перианальные поражения при постановке диагноза. Многие авторы молодой возраст на момент постановки диагноза считают предиктором потребности в хирургическом вмешателстве [399, 474]. Таким образом, лечебный подход у молодых больных должен отличаться назначением мощной терапии на ранних этапах лечения, своевременной адекватной ее эскалацией и тщательной верификацией осложнений, требующих хирургического лечения. Установлена роль перианальных поражений в качестве предиктора хирургического вмешательства, что согласуется с результатами исследования T. Szamosi и соавт. [484]. Зависимыми предикторами потребности в хирургическом лечении в нашем исследовании были интраоперационное установление диагноза и потребность в дренировании абсцесса, что согласуется с данными других авторов относительно высокого риска потребности в повторном хирургическом вмешательстве [265, 384, 435, 474].

Госпитализацию рассматривают, как правило, в качестве маркера высокой активности или тяжести заболевания, что объясняет ее связь с риском хирургических вмешательств и прогрессированием болезни [497]. В одном из исследований поражение верхнего отдела ЖКТ и подвздошно-толстокишечная локализация БК, которые, в свою очередь, ассоциировались с потребностью в хирургическом вмешательстве, являлись предикторами потребности в госпитализации [384]. Несмотря на небольшой размер выборки, полиморфизм ATG16L1 (841*A/G) в гетерозиготном и гомозиготном состоянии впервые установлен нами в качестве независимого предиктора

потребности в экстренной госпитализации по завершении исследования. Это объясняет полученную по результатам нашего исследования связь полиморфизма ATG16L1 (841*A/G) в гетерозиготном состоянии с прогрессированием БК.

На основании полученных данных мы создали прогностические модели клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в анти-ФНО-α-препаратах или хирургическом лечении. В качестве сравнительной меры для оценки качества моделей использовался информационный критерий Акаике. Качество модели клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в анти-ФНО-α-препаратах следует рассматривать как «очень хорошее» (AUC = 0,82), а клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в хирургическом лечении — как «хорошее» (AUC = 0,78). В большом когортном исследовании указания на аппендэктомию в анамнезе и наличие пенетрирующих осложнений при постановке диагноза являлись факторами риска агрессивного течения БК в течение 5-летнего периода наблюдения [49]. В нашем исследовании свищевая форма заболевания и указание на аппендэктомию в анамнезе являлись независимыми предикторами клинико-эндоскопического ухудшения и потребности в анти-ФНО-α-препаратах по завершении периода наблюдения, что соответствует тяжелому течению болезни. Кроме того, независимым предиктором являлось указание на чередование запоров и послаблений стула в анамнезе, что указывает на трансмуральный характер воспаления и связанное с ним нарушение моторики.

Мало исследований, в которых продемонстрированы прогностические факторы, связанные с благоприятным исходом. По данным исследований H. S. Mekhjian и соавт. [323], прогностические факторы, связанные с клинической ремиссией, включали в себя предшествующее хирургическое удаление всего макроскопически измененного болезнью сегмента, отсутствие перианальных поражений и значение индекса активности БК (CDAI) меньше 200. Несмотря на слабую корреляцию клинических индексов активности БК

и показателей эндоскопической балльной оценки, в последнее время все большее значение уделяется результатам лечения, о которых сообщают пациенты в ходе исследования или наблюдения [489]. Отсутствие жидкого стула, нормальная его частота и отсутствие общего плохого самочувствия мы определяли как достижение клинической ремиссии при 2-м, 3-м и 4-м визитах. Мы установили независимые предикторы, наиболее значительно влиявшие на шанс достижения клинической ремиссии по завершении наблюдения, которые включали в себя статус ASCA-IgG(–), отсутствие изменений при ВЭГДС и отсутствие афтозных язв при ВИКС при постановке диагноза. Поскольку ASCA-позитивность является установленным предиктором тяжелого течения БК, не удивительно, что отсутствие ASCA-IgG в нашем исследовании являлось предиктором благоприятного течения болезни. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны заслуживает более глубокого изучения, поскольку, мы установили, что оно влияет на течение и различные исходы заболевания. Афтозные язвы представляют собой патогномоничный признак БК. С одной стороны, мы не обнаружили связь афтозных изъязвлений с прогрессированием формы БК, с другой стороны, на шанс достижения клинической ремиссии в ходе 5-летнего наблюдения значительно влияло отсутствие данного эндоскопического признака при постановке диагноза. Это обнаружение заставляет предположить особое значение, которое имеет данный характер изъязвлений в патогенезе заболевания, являясь начальным макроскопическим проявлением со стороны слизистой оболочки ЖКТ при БК, что требует более углубленного исследования особенностей местного иммунного ответа на разных этапах ульцерогенеза у больных БК.

Было выявлено, что за десятилетний период наблюдения у каждого второго больного БК наблюдается развитие стриктурирующих или пенетрирующих осложнений [367, 474]. По нашим данным, в ходе 5-летнего наблюдения прогрессирование БК наблюдалось в целом у 18 % больных. В ходе одномерного анализа методом логистической регрессии мы выделили пре-

дикторные переменные, связанные с прогрессированием заболевания. Впервые мы установили, что фактором риска перехода формы являлся более молодой средний возраст при установлении диагноза. Это не противоречит данным, согласно которым, возраст менее 40 лет являлся независимым предиктором агрессивного течения БК [49]. Связь полиморфизма Leu1007fsinsC с формированием осложненной формы БК также полностью соответствует результатам предыдущих исследований [18, 92, 517]. Однако мы впервые установили связь полиморфизма гена аутофагии ATG16L1 (841*A/G) с изменением формы БК.

В нашем исследовании прогрессирование БК ассоциировалось с илеоколитом по завершении исследования, что соответствует результатам исследования K. T. Thia и соавт. [488]. В свою очередь, в ряде исследований предиктором осложненной формы БК являлось вовлечение в патологический процесс верхнего отдела ЖКТ (L4) [265, 488]. В нашем исследовании активное курение на протяжении всего периода наблюдения являлось фактором риска перехода формы БК, что полностью согласуется с данными целого ряда исследований, согласно которым, курение являлось независимым предиктором прогрессирования болезни [76, 256, 295].

Только одно исследование установило связь глубоких изъязвлений слизистой оболочки толстой кишки в качестве фактора риска пенетрирующих осложнений в течение 4-летнего наблюдения [24]. В нашем исследовании факторами риска перехода формы БК установлены эрозивно-язвенные изменения при ВЭГДС и обнаружение изъязвлений по рентгенологическим данным досмотра тонкой кишки с взвесью бария сульфата.

Мы оценивали характер течения заболевания в ходе 5-летнего наблюдения в рамках рутинной практики у больных с переходом формы БК. При всех визитах у этих пациентов чаще наблюдалось клиническое ухудшение с потребностью в экстренной госпитализации, назначении повторных курсов системных стероидов, усилении терапии иммуносупрессорами, у каждого 5-го пациента

возникала необходимость хирургического вмешательства, с большей протяженностью резецированного сегмента. По завершении исследования достоверно чаще сохранялись симптомы, отмечались клиническое ухудшение, неэффективность тиопуринов, повышение лабораторных показателей активности патологического процесса, прогресиирование по данным МРЭ. Потребность в хирургическом лечении была больше на 31 % у больных с изменением формы БК. Данное развитие заболевания сооветствует определению тяжелого, агрессивного течения БК [49, 291].

В целом ряде исследований, особенно у детей с БК, установлена роль позитивности антимикробных маркеров в качестве предиктора осложненного фенотипа [138, 501]. Мы также установили зависимость позитивного статуса-ASCA-IgG в качестве фактора риска перехода воспалительной формы БК в осложненные формы заболевания (p=0,0095, ОШ=5,0, ДИ = 1,598…15,643). Мы не обнаружили значимость перианальных поражений в качестве фактора риска осложненной формы БК, установленную в более ранней работе K. M. Tarrant [485].

В процессе множественной иерархической регрессии с прямым пошаговым отбором переменных была построена модель прогноза перехода клинических форм БК, которая включала в себя независимые переменные возраста больного на момент постановки диагноза, изменение при ВЭГДС, наличие изъязвлений стенок тонкой кишки при пассаже взвеси бария сульфата, а также отсутствие абдоминальных болей и общей слабости на момент постановки диагноза. В качестве сравнительной меры для оценки качества модели использовался информационный критерий Акаике. Качество модели прогрессирования БК следует рассматривать как «хорошее» (AUC = 0,75).

Действительно, возможность стратифицировать пациентов с БК в категории больных с высоким риском неблагоприятных клинических исходов в краткосрочной или долгосрочной перспективе, а также риском прогрессирования заболевания в ходе 5-летнего ведения больного, может позволить лечащему врачу определить программу и интенсивность наблюдения, необходимые пациентам с более высокой вероятностью осложнений.

4.11. Анализ и обсуждение прогноза потребности в хирургическом лечении болезни Крона

Частота осложненных форм БК и потребность в хирургическом лечении варьирует в разных регионах и странах [455]. Мы выявили осложнения БК у 40 % больных с впервые установленным диагнозом. Это согласуется с мнением C. Papi и соавт. [367], согласно которому, примерно у 50 % пациентов при постановке диагноза уже имеется стриктурирующая или пенетрирующая форма заболевания. В ходе последующего наблюдения пациентам с осложненной формой БК чаще требовалось хирургическое лечение, что не противоречит мнению других авторов, согласно которому, стриктурирующий фенотип заболевания является предиктором плохого ответа на терапию и большей потребности в хирургическом лечениии [25, 439]. Это диктует необходимость тщательного диагностического поиска осложнений на всех этапах развития болезни, контроля эффективности проводимого лечения, а также своевременное выявление факторов риска потребности в хирургическом лечении.

В ряде работ североамериканских и европейских коллег фактором риска развития стриктурирующей формы БК и последующей потребности в хирургическом лечении было поражение тонкой кишки [53, 254, 266, 384, 474, 521]. В нашем исследовании потребность в хирургическом лечении также достоверно чаще наблюдалась при илеоцекальной локализации БК и поражении верхнего отдела ЖКТ — преимущественно тощей кишки. В ряде работ отмечена обратная зависимость для колита Крона [444, 521]. По нашим данным, вовлечение в патологический процесс толстой кишки (L2 и L3) также достоверно чаще встречалось в группе неоперированных больных, оказывая протективное действие относительно хирургического вмешательства. Значение локализации БК в прогнозе хирургического исхода, безусловно, связано с тем, что она определяет форму БК [105]. По нашим данным, локализация БК в подвздошной кишке (L1) ассоциировалась с осложненными формами БК (B2, B3, B2B3), а илеоколит (L3) и колит Крона (L2) — с воспалительной

формой (B1). Анализ кривых выживаемости показал, что при постановке диагноза локализация БК в подвздошной кишке (L1), по сравнению с иной локализацией, и стриктурирующая или пенетрирующая форма, по сравнению с воспалительной формой заболевания, являлись факторами риска потребности в хирургическом вмешательстве в ходе последующего наблюдения. Нам не удалось выявить перианальные поражения в качестве предикторов хирургических исходов, поскольку мы не проводили отдельный анализ оперативных вмешательств по поводу перианальной БК.

В ряде исследований независимым предиктором повышенной потребности в последующем оперативном вмешательстве был возраст больных меньше 40 лет [427, 474]. Кроме того, в одном из исследований выявлен протективный эффект возраста более 40 лет [521]. Однако в других исследованиях пожилые больные БК на момент установления диагноза имели больший риск осложнений и, следовательно, потребность в хирургическом лечении [53, 485]. Мы наблюдали прямую зависимость между более молодым возрастом и потребностью в оперативном лечении в ходе последующего наблюдения. Но при более глубоком анализе выявлено, что достоверные различия были обнаружены у женщин (33,7 ± 1,4 против 40,9 ± 1,6 года, p = 0,0121), что согласуется с данными N. Gupta и соавт. [191], которые считают женский пол независимым предиктором потребности в хирургическом лечениии у детей с БК.

Среди исследуемых нами групп пациентов указание на аппендэктомию в анамнезе достоверно чаще имелось в группе больных с потребностью в хирургическом лечении в ходе последующего наблюдения. Вероятно, это связано с формированием пенетрирующих со стриктурами осложнений — форма B2B3 БК, установленная нами независимым предиктором потребности в хирургическом вмешательстве.

Известно, что у курильщиков с БК, по сравнению с некурящими, наблюдается более высокий риск потребности в хирургическом лечении [295, 351, 444]. Мы выявили прогностически неблагоприятную роль активного курения в потребности хирургического лечения больных БК, тогда как отказ от

курения и статус не курильщика оказывали протективное действие, в связи с чем совет больному БК отказаться от курения включен в рекомендации лечащего врача по лечению заболевания.

Клиническая картина в группе оперированных больных отличалась более частым отсутствием диареи, императивных и ложных позывов на дефекацию, примеси в кале слизи и крови, что, в большей степени свойственно воспалительной, неосложненной форме БК. Поражения ободочной кишки, как правило, рано проявляются яркими симптомами, в то время как стриктурирующие повреждения тонкой кишки могут оставаться латентными в течение нескольких лет [102, 503]. В свою очередь, у оперированных пациентов типичными являлись указания на кишечную колику в анамнезе и эпизоды динамической кишечной непроходимости, а также фульминантный характер дебюта заболевания и достоверно более частое наличие болевого синдрома на момент установления диагноза, жалобы на рвоту и общую слабость.

При установлении диагноза среднее содержание гемоглобина и альбумина было выше ($p = 0,0049$ и ($p = 0,035$ соответственно) в группе неоперированных в последующем больных, тогда как среднее содержание тромбоцитов и СОЭ были выше ($p = 0,0319$ и $p = 0,0047$ соответственно) в группе оперированных.

Прогностическая роль серологических маркеров в развитии осложненных форм БК и потребности в хирургическом лечении была выявлена в целом ряде исследований [36, 414, 501]. В отечественных работах не оценивался прогноз потребности в хирургическом лечении БК в зависимости от статуса ASCA. В нашем исследовании у ASCA-IgA-позитивных больных имелся больший риск потребности в операции. При этом отсутствовала какая-либо закономерность по статусу ASCA-IgG и pANCA.

Инсерция гена Leu1007fsinsC в гомозиготном состоянии являлась предиктором потребности в оперативном лечении. При этом встречаемость полиморфизма Leu1007fsinsC в группе неоперированных пациентов определяла в целом ассоциацию этой мутации с БК и, в свою очередь, в группе неоперированных больных гомозиготность по нормальному

аллелю встречалась в подавляющем большинстве случаев (80,7 %), выполняя протективную функцию в отношении риска операции.

Таким образом, генетические варианты NOD2 могут быть полезны для прогнозирования риска хирургического вмешательства у больных с впервые поставленным диагнозом БК. Но, поскольку они играют важную роль только у 8–17% пациентов с БК, мы соглашаемся с мнением других авторов, что генетические маркеры должны быть интегрированы с другими, в том числе клиническими и серологическими прогностическими признаками [48, 117, 414].

Ранее было выявлено, что сохранение тяжелых эндоскопических поражений слизистой оболочки толстой кишки в виде глубоких изъязвлений, являлось независимым прогностическим фактором более агрессивного течения колита Крона с увеличением потребности в колэктомии [24]. В нашем исследовании мы наблюдали обратную зависимость между средним значением простого эндоскопического индекса тяжести БК при установлении диагноза и дальнейшей потребностью в хирургическом лечении. Такие эндоскопические признаки БК, как афты, поверхностные «штампованные» язвы и «булыжная мостовая» чаще встречались при неосложненной форме БК и являлись предикторами отсутствия потребности в операции в ходе наблюдения. Действительно, именно воспалительная форма заболевания характеризуется более тяжелой эндоскопической картиной, с большей протяженностью поражения слизистой оболочки, что обусловливает кишечную симптоматику, тогда как осложнения заболевания, требующие хирургического лечения, связаны преимущественно с интрамуральным и экстрамуральным характером поражения стенки кишечника, что в меньшей степени находит отражение при эндоскопической оценке и требует иной техники визуализации. С другой стороны, наличие признаков поражения толстой кишки по данным МРЭ достоверно чаще ассоциировалось с потребностью в хирургическом вмешательстве.

Именно пациентам с потребностью в оперативном лечении в ходе последующего наблюдения при постановке диагноза достоверно чаще требовалась визуализация осложнений с помощью КТ, МРТ или УЗИ брюшной полости. При

этом такие признаки, как воспалительные изменения в брыжейке и паракишечной клетчатке, наличие увеличенных лимфатических узлов чаще встречались при установлении диагноза в группе оперированных в последующем больных и свидетельствовали о пенетрирующем характере воспалительного процесса.

Ранее было выявлено, что все три метода исследования имеют высокую точность в идентификации осложнений БК (свищей, абсцессов и стенозов) и могут быть предложены в качестве диагностических методов для верификации осложнений БК [364]. В нашем исследовании у больных с потребностью в последующем хирургическом лечении наличие по данным визуализации при установлении диагноза таких осложнений, как абсцесс, межкишечный свищ, а также свищ любой локализации, парапроктит, стриктура, выявлялись достоверно чаще, чем в группе неоперированных больных. Эти осложнения являлись, как правило, предметом междисциплинарного обсуждения с участием гастроэнтерологов и колопроктологов с определением показаний к оперативному лечению больных, что согласуется с рекомендациями ECCO [131].

В ходе 5-летнего наблюдения в группе больных с потребностью в хирургическом лечении достоверно чаще наблюдалось отсутствие ремиссии, имело место прогрессирование поражения по данным илеоколоноскопии, КТ или МРТ, которые являются объективными методами мониторинга ответа на терапию у больных БК [131].

У оперированных больных при установлении диагноза индекс MaRIA был ниже, чем у неоперированных. Поскольку оценка тяжести трансмурального поражения в индексе MaRIA представлена лишь двумя параметрами — толщиной стенки кишки и изъязвлением, а остальные признаки — отек и относительное повышение интенсивности сигнала от стенки кишки — с высокой точностью характеризуют активное воспаление, индекс MaRIA хорошо коррелирует с эндоскопическим индексом тяжести БК, но не отражает в полной мере развитие хирургических осложнений, что согласуется с мнением разработчиков данного оценочного инструмента [420, 421].

МРЭ-признаки на момент постановки диагноза, связанные с риском потребности в резекции кишки в ходе однолетнего наблюдения включали в себя склеротические изменения брыжейки, инфильтрацию паракишечной клетчатки и симптом «расчески», что характеризует активное экстрамуральное воспаление.

Предиктором в целом потребности в хирургическом лечении, наряду с МРЭ-признаками осложненной БК (расширение просвета кишки, стриктуры, свищи, абсцессы в илеоцекальной области), было поражение толстой кишки. Несмотря на то, что локализация БК в толстой кишке давала протективный эффект в отношении риска оперативного вмешательства и чаще ассоциировалась с воспалительной формой заболевания, наличие при постановке диагноза МРЭ-признаков поражения толстой кишки увеличивало риск операций, так как было связано с развитием пенетрирующих осложнений в ходе наблюдения. Это согласуется с результатами исследования M. Allez и соавт. [24], обнаружившим глубокие изъязвления по данным илеоколоноскопии в качестве предиктора пенетрирующих осложнений и потребности в колэктомии.

При постановке диагноза МРЭ-признаки, которые являлись предикторами потребности в хирургическом лечении на протяжении всего периода наблюдения, включали в себя усиление сигнала на Т2-ВИ от стенки кишки, изменения внутреннего контура любого сегмента кишки и расширение просвета подвздошной кишки — признака обструкции, вызванной отеком стенки кишки, в отсутствие стриктуры.

Наличие любых свищей являлось показанием для хирургического вмешательства в течение всего периода наблюдения.

Было выявлено, что раннее лечение иммуносупрессорами и биологическими препаратами предполагает возможность изменить, по крайней мере, в краткосрочной перспективе, течение болезни — снижение частоты госпитализаций и необходимости хирургического вмешательства [262]. В нашем исследовании среди больных, которым при установлении диагноза назначали тиопурины, было больше тех, кому не потребовалось в последующем хирургическое лечение. В свою очередь, анти-ФНО-α-препараты чаще назначали

больным, перенесшим оперативное лечение. Анти-ФНО-α-препарат был назначен каждому пятому после операции и каждому десятому в группе неоперированных пациентов. Это объясняется смещением показаний для назначения анти-ФНО-α-препаратов в сторону так называемой терапии отчаяния, нежели адекватного своевременного назначения более агрессивной терапии пациентам с плохим прогнозом для предупреждения развития осложнений.

У оперированных больных была достоверно выше 5-летняя кумулятивная вероятность потребности в экстренной госпитализации, чем у неоперированных. Кроме того, оформление инвалидности по БК требовалось чаще также в группе оперированных больных.

Мы получили независимые предикторы потребности в хирургической резекции в течение года после установления диагноза: пенетрирующая со стриктурами форма БК (B2B3) при установлении диагноза, умеренное расширение просвета кишки по данным МРЭ (от 30 до 45 мм), поражение толстой кишки по данным МРЭ. На основании полученных данных построена прогностическая модель потребности в хирургическом лечении в течение года после установления диагноза. Согласно полученным результатам, качество модели следует расматривать как «очень хорошее» (AUC = 0,84). Данная модель может использоваться междисциплинарной командой специалистов по ВЗК при решении вопроса о лечебных подходах у больного с пенетрирующей со стриктурами формой БК с учетом отсутствия у него абсолютных показаний к хирургическому лечению, но высоким риском потребности в хирургическом лечении в среднесрочной перспективе. Вопрос о назначении анти-ФНО-α-терапии для уменьшения воспалительной нагрузки или хирургического вмешательства в качестве первой линии лечебного подхода, будет решаться исходя от преобладания стриктурирующего или воспалительного компонента осложненной формы БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом нашей работы явилась оценка частоты встречаемости клинических симптомов в анамнезе и при установлении диагноза, а также выявление факторов риска у пациентов с различными клиническими формами заболевания. Это позволило выделить фенотипически отдельную клиническую форму БК у взрослых — B2B3 — пенетрирующую со стриктурами. Дальнейший анализ лабораторных показателей, а также данных илеоколоноскопии продемонстрировал ряд признаков, ассоциированных с формой B2B3 БК, а именно — более выраженное системное воспаление и отсутствие патогномоничных эндоскопических признаков в виде афтозных и поверхностных изъязвлений. Оценка данных МРЭ с помощью созданного нами дифференциально-диагностического алгоритма также позволила выявить предикторы стриктурирующего и пенетрирующего компонентов формы B2B3. Таким образом, установленный ряд клинических, лабораторных и визуализирующих признаков может быть использован уже на этапе постановки диагноза и для определения прогрессирования фенотипа БК.

Несмотря на значимую корреляцию клинического индекса Харви — Брэдшоу с балльной оценкой индекса SES-CD при колите Крона, она отсутствует при поражении терминального отдела подвздошной кишки, что не позволяет использовать его для мониторинга состояния слизистой оболочки кишечника в случае терминального илеита. В связи с этим важным результатом является обнаружение корреляции значений стандартных лабораторных показателей — СОЭ, содержания СРП и ФК — с балльной оценкой индекса SES-CD, позволяющей применять их в рутинной практике в качестве неинвазивных маркеров активности воспаления. Однако требуется дальнейшее уточнение периодичности проводимых исследований в ходе длительного ведения пациентов с БК.

Методом регрессионного анализа была определена прогностическая значимость тромбоцитоза и анемии, а также установлены пороговые значения ряда лабораторных параметров — СОЭ, содержания тромбоцитов, СРП,

ФК — как факторов риска краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных неблагоприятных клинических исходов, а также прогрессирования БК.

Используя групповой анализ стандартного отклонения, мы впервые получили клинически значимое определение эндоскопической ремиссии, которому соответствовало значение эндоскопического индекса SES-CD 6 баллов и меньше и отсутствие изъязвлений в сегменте, в котором они были в начале исследования. Дальнейший регрессионный анализ позволил обнаружить, что критерии данного определения явились предиктором благоприятных долгосрочных клинических исходов и, следовательно, могут использоваться для объективной оценки ответа на терапию и являться конечной целью лечения в рутинной практике.

Таким образом, наши результаты показали возможность объективного контроля воспалительной нагрузки при ведении больных БК и прогноза клинических исходов.

Установлена прогностическая значимость ряда гистологических признаков, серологических маркеров и полиморфизмов генов как предикторов клинических исходов и прогрессирования БК. Мы впервые установили ASCA-IgG-позитивность в качестве независимого предиктора прперехода воспалительной формы БК в осложненные, что свидетельствует о значимости иммунных реакций на бактериальные компоненты в патогенезе прогрессирования заболевания. С помощью логистической регрессии впервые выявлена ассоциация сочетания полиморфизма генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1 (841*A/G) с прогрессированием БК в ходе 5-летнего наблюдения, а также впервые установлена протективная роль полиморфизма гена JAK2 (1358*C/A) в отношении потребности в хирургическом лечении, что подтверждает отсутствие вовлеченности его в патогенез развития фибростенотических осложнений. Несмотря на ранее установленную связь мутации гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp) с фибростенотическим фенотипом БК, мы впервые выявили роль данного варианта в качестве предиктора клинической и эндоскопической ремиссии. С учетом опубликованых данных это, вероятно, обусловлено способностью миссенс-мутации Arg702Trp функционально инак-

тивировать амплификацию передачи сигнала с участием транскрипционного фактора NF-κB в ответ на стимуляцию мурамилдипептидом клеточной стенки бактерий.

Таким образом, наши результаты позволяют рекомендовать использование серологических маркеров и генетических полиморфизмов в прогнозе исходов заболевания на ранних этапах ведения больных БК.

Интересной находкой стали данные о протективной роли эозинофильной инфильтрации в биоптатах, выявленной при установлении диагноза, в прогнозе исходов БК, что объясняется возможным участием эозинофилов в иммунных реакциях и может стать перспективным направлением дальнейшего исследования.

Несмотря на установленную нами зависимость клинических исходов от характера изъязвлений и эндоскопического индекса тяжести SES-CD, корреляция между типом изъязвлений слизистой оболочки кишечника и изменением формы БК отсутствовала, тогда как наличие функционального стеноза по данным илеоколоноскопии и эрозивно-язвенных изменений слизистой оолочки желудка и двенадцатиперстной кишки были независимыми предикторами прогрессирования БК. Необходимы дальнейший поиск ранних доклинических признаков фиброзирования и более глубокое изучение сопутствующих изменений слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ, что позволило бы совершенствовать рекомендации по проведению «верхней» эндоскопии у взрослых больных БК.

С помощью многомерного регрессионного анализа обнаружены отдельные характеристики МРЭ-признаков воспалительной и осложненных форм БК. Мы впервые оценили диагностическую значимость протяженности поражения по данным МРЭ, помогающую дифференцировать неосложненную и осложненную формы БК. Кроме того, дана подробная характеристика МРЭ-признаков осложненных форм БК для типичной илеоцекальной локализации заболевания. Также мы проводили анализ МРЭ-признаков в качестве независимых предикторов краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных клинических исходов, а также прогрессирования БК.

Обнаруженные нами независимые МРЭ переменные стриктурирующей формы B2 включали в себя протяженность поражения 11–25 см и более 51 см, сужение просвета менее 8 мм, а также обнаружение стриктур в тощей, подвздошной и сигмовидной кишке. К независимым переменным формы B2B3 относились локализация в подвздошной кишке и в ее терминальном отделе, толщина стенки кишки больше 10–12 мм, внутренние свищи, инфильтрат в илеоцекальной области. При оценке МРЭ-признаков осложненных клинических форм БК получены предикторы стриктурирующего и пенетрирующего компонентов формы B2B3 БК с хорошими операционными характеристиками.

Важно определение влияния базисных методов лечения на клинические исходы и прогрессирование БК в зависимости от клинической формы болезни. При оценке краткосрочных и среднесрочных исходов было выяснено, что в обычной практике форма B2B3 БК является независимым предиктором потребности в назначении иммуносупрессоров и анти-ФНО-α-препаратов. При этом потребность в анти-ФНО-α-препаратах возникала у каждого четвертого больного, получавшего тиопурины при установлении диагноза.

Проводившийся при каждом визите анализ показаний к назначению анти-ФНО-α-терапии продемонстрировал повышающую стратегию в подходах к базисной терапии в специализированном Городском центре ВЗК. Повторное назначение системных стероидов в ходе наблюдения явилось предиктором прогрессирования БК, в том числе у больных с воспалительной формой заболевания, что, в свою очередь, повышало потребность в хирургическом лечении при всех формах заболевания.

В ходе 5-летнего наблюдения эндоскопическая ремиссия установлена у 23 % больных с воспалительной, но не осложненной формой заболевания, получавших комбинированную терапию иммуносупрессорами и анти-ФНО-α-препаратами. Она ассоциировалось с благоприятными клиническими исходами в виде клинической ремиссии, меньшей потребности в экстренных госпитали-

зациях и хирургическом лечении. Потребность в оптимизации дозы анти-ФНО-α-препаратов возникала у 24 % больных, причем достоверно чаще — при нарушении режима введения препарата. Эти результаты должны учитываться лечащими врачами при определении подходов к лечению, а также органами здравоохранения, которые отвечают за своевременное обеспечение препаратами.

Проведенный нами анализ показаний к хирургическому лечению при установлении диагноза и при оценке на индукционную терапию при следующем визите позволил определить стриктурирующие осложнения в качестве относительных показаний.

В последнее время особенно актуальна проблема прогноза течения БК. Мы выявили предикторы благоприятных и неблагоприятных клинических исходов, позволяющие провести своевременную стратификацию больных с учетом прогноза заболевания. С помощью метода множественной иерархической регрессии с прямым пошаговым отбором переменных выявлен ряд независимых предикторов и построены модели прогноза долгосрочных благоприятных и неблагоприятных клинических исходов — «клинико-эндоскопической ремиссии болезни Крона», а также «клинико-эндоскопического ухудшения и потребности в анти-ФНО-α-препаратах». Кроме того, построена модель прогноза «прогрессирования болезни Крона» и «потребности в хирургическом лечении в течение года после установления диагноза».

Все прогностические модели показали хорошие операционные характеристики.

ВЫВОДЫ

1. Выделена отдельная клиническая форма болезни Крона у взрослых — пенетрирующая со стриктурами, которая характеризуется аппендэктомией и рецидивирующей динамической непроходимостью в анамнезе, более частым тромбоцитозом и анемией, отсутствием афтозных и поверхностных типов изъязвлений по данным илеоколоноскопии, а также целым рядом признаков по магнитно-резонансной энтерографии.

2. Определению «эндоскопическая ремиссия» в клинической практике соответствует значение эндоскопического индекса SES-CD 6 баллов и меньше, а также отсутствие изъязвлений в сегменте, в котором прежде имелись язвы. Суррогатными маркерами активности заболевания являются показатели СОЭ, содержания С-реактивного протеина и фекального кальпротектина.

3. Возраст 31–45 лет при постановке диагноза чаще ассоциируется с осложненными формами болезни Крона, в свою очередь, активное курение, аппендэктомия в анамнезе и мужской пол связаны с формированием пенетрирующих осложнений. Ряд лабораторных показателей определяют прогноз заболевания: содержание С-реактивного протеина больше 22 мг/л — предиктор потребности в иммуносупрессорах, концентрация фекального кальпротектина 800 мкг/г и больше — повышает риск развития стероидозависимости, потребности в иммуносупрессорах и анти-ФНО-α-препаратах, содержание тромбоцитов больше 420×10^9/л — предиктор прогрессирования болезни Крона.

4. Предикторами прогрессирования болезни Крона являются ASCA-IgG-позитивность и полиморфизм гена ATG16L1 (841*A/G) в гетерозиготном состоянии или сочетание полиморфных аллелей генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1 (841*A/G). Полиморфизм аллеля гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp) и полиморфный вариант гена JAK2 (1358*C/A) или их сочетание снижают риск развития среднесрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов болезни Крона.

5. Предикторами стероидозависимости, неэффективности тиопуринов и потребности в анти-ФНО-α-терапии в краткосрочной перспективе являются глубокие изъязвления слизистой оболочки и признак «булыжная мостовая».

6. Выделены признаки по магнитно-резонансной энтерографии, которые являются предикторами плохого прогноза: увеличение лимфатических узлов брыжейки — предиктор осложненной формы болезни Крона, утолщение стенки слепой кишки на Т2-взвешенных изображениях повышает вероятность отсутствия ответа на терапию в среднесрочной перспективе, в свою очередь, воспалительные изменения в брыжейке — предиктор повышения лабораторных показателей активности болезни и потребности в анти-ФНО-α-препаратах, а магнитно-резонансно-энтерографический индекс MaRIA 55 баллов и больше — предиктор потребности в системных стероидах в краткосрочной перспективе.

7. Повторное назначение системных стероидов в рамках поддерживающей терапии приводит к прогрессированию заболевания у 44 % больных с воспалительной формой болезни Крона, треть из которых подвергаются хирургическому вмешательству. Необходимость в назначении анти-ФНО-α-терапии в ходе 5-летнего наблюдения возникает у 25 % больных с потребностью в иммуносупрессорах при установлении диагноза. Поддерживающая терапия анти-ФНО-α-препаратами приводит к эндоскопической ремиссии у 23 % больных с воспалительной, но не осложненной, формой заболевания.

8. Благоприятный прогноз течения болезни Крона в долгосрочной перспективе обусловлен отрицательным ASCA-IgG-статусом, отсутствием изменений при эзофагогастродуоденоскопии и афтозных изъязвлений при илеоколоноскопии, ранними сроками постановки диагноза, наличием полиморфизма Arg702Trp. Предикторами клинико-эндоскопического ухудшения и потребности в лечении анти-ФНО-α-препаратами являются наличие свищей и резекция тонкой кишки проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки при установлении диагноза. Прогрессирование болезни Крона в долгосрочной перспективе определяется возрастом на момент постановки диаг-

ноза, общей слабостью, эрозивно-язвенными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки, обнаружением язв в тонкой кишке.

9. Показания к хирургическому лечению больных со стриктурирующими осложнениями определяются выраженностью воспалительного компонента стриктуры. Расширение просвета подвздошной кишки до 30–45 мм и поражение толстой кишки по данным магнитно-резонансной энтерографии, а также пенетрирующая со стриктурами форма болезни Крона являются независимыми предикторами потребности в хирургическом лечении в течение года после установления диагноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует учитывать, что повторяющиеся симптомы обструкции, так называемая кишечная колика у больного с указаниями на изменение характера стула, и аппендэктомия в анамнезе могут быть проявлением пенетрирующей со стриктурами формы болезни Крона.

2. Больным с клиническими признаками воспалительного заболевания кишечника и отсутствием изменений по данным илеоколоноскопии показано обследование тонкой кишки проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки с применением магнитно-резонансной энтерографии.

3. При ведении пациентов с болезнью Крона в повседневной практике в качестве неинвазивных маркеров активности заболевания необходимы исследования содержания С-реактивного протеина, СОЭ, фекального кальпротеткина.

4. Для прогнозирования течения болезни Крона и стратификации больных для принятия терапевтического решения при постановке диагноза следует учитывать ASCA-IgG-позитивность, а также исследование полиморфизмов генов NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu3020finsC), ATG16L1 (841*A/G), JAK2 (1358*C/A).

5. Для оптимизации лечебной тактики и определения показаний к хирургическому лечению у больных с осложненной формой болезни Крона целесообразна диагностика стриктурирующих и пенетрирующих повреждений кишечника с использованием магнитно-резонансной энтерографии.

6. Учитывая долгосрочные благоприятные клинические исходы, связанные с заживлением слизистой оболочки, целью лечения болезни Крона в повседневной практике должно стать достижение эндоскопического индекса SES-CD 6 баллов и меньше и отсутствие изъязвлений в сегменте, в котором прежде имелись язвы.

7. Для предупреждения прогрессирования болезни Крона следует избегать повторного назначения системных стероидов у больных с неосложнен-

ной формой заболевания и начинать анти-ФНО-α-терапию на этапе воспалительной формы заболевания. Решение вопроса о медикаментозном лечении больных с осложненной формой заболевания должно осуществляться совместно гастроэнтерологом и колопроктологом после обсуждения показаний к хирургическому лечению.

8. Формулы моделей долгосрочного прогноза «клинико-эндоскопической ремиссии», «клинико-эндоскопического ухудшения», «клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в анти-ФНО-α-препаратах» и «прогрессирования болезни Крона» можно использовать для оценки клинических исходов и прогрессирования заболевания.

9. Модель долгосрочного прогноза «клинического ухудшения с потребностью в операции», а также формулу модели прогноза «потребности в хирургическом лечении в течение года после установления диагноза» можно использовать для оценки клинических исходов болезни Крона.

10. Лечащему врачу следует исключать осложнения болезни Крона не только при постановке диагноза, но и в ходе ведения пациента, особенно при отсутствии или утрате ответа на базисную терапию, когда решение о лечебном подходе должно приниматься междисциплинарной командой специалистов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ — антибактериальные препараты

АСК — аминосалициловая кислота

БК — болезнь Крона

БЭН — белково-энергетическая недостаточность

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ВИ — взвешенные изображения

ВИКС — видеоилеоколоноскопия

ВКП — внекишечные проявления

ВЭГДС — видеоэзофагогастродуоденоскопия

ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения

ДИ — доверительный интервал

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗСО — заживление слизистой оболочки

ИС — иммуносупрессоры

КТ — компьютерная томография

КТЭ — компьютерно-томографическая энтерография

МКБ — мочекаменная болезнь

МР — магнитно-резонансный

МРТ — магнитно-резонансная томография

МРЭ — магнитно-резонансная энтерография

НИИ — научно-исследовательский институт

ОР — Отношение рисков

ОШ — отношение шансов

ПСПбГМУ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СЗГМУ — Северо-Западный государственный медицинский университет

СО — стандартное отклонение

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРК — синдром раздраженного кишечника

СРП — С-реактивный протеин

СС — системные стероиды

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФК — фекальный кальпротектин

ФНО — фактор некроза опухоли

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЯК — язвенный колит

ADC — apparent diffusion coefficient — кажущийся коэффициент диффузии

ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов

ASCA-IgA — патогномоничные IgA-антитела к Saccharomyces cerevisiae

ASCA-IgG — патогномоничные IgG-антитела к Saccharomyces cerevisiae

AUC — area under ROC curve — площадь под ROC-кривой (статистика ROC-анализ)

cANCA — тип свечения цитоплазмы нейтрофилов цитоплазматический

CDAI — индекс активности болезни Крона

CDEIS — эндоскопический индекс тяжести болезни Крона

ECCO — Европейской Организации Крона и Колита

ESILA — непрямой твердофазный иммуноферментный анализ

GWAS — Genome-Wide Association Studies — полногеномный поиск ассоциации

HR — hazard ratio — коэффициент риска

IgA — иммуноглобулин A

IgG — иммуноглобулин G

IL — интерлейкин

JAK — Janus-киназа

MaRIA — магнитно-МР-индекс активности

NF — нуклеарный фактор

pANCA — перинуклеарные цитоплазматические антитела, перинуклеарный тип свечения цитоплазмы нейтрофилов

ROC — кривая ошибок

SES-CD — простая эндоскопическая оценка БК

STAT3 — активатор транскрипции 3

TYK — тирозин-киназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит : Пер. с нем. / Г. Адлер. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 528 с.

2. Алексеева О. П. Динамика клинического течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области в 2005–2010 годы / О. П. Алексеева, Е. Н. Колодей, Н. Н. Миронов // Мед. альманах. – 2013. – Т. 1, № 25. – С. 71–73.

3. Алиева Э. М. Болезнь Крона у детей / Э. М. Алиева, В. Г. Румянцев // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 75−78.

4. Бодрягина Е. С. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по республике Татарстан / Е. С. Бодрягина, Д. И. Абдулганиева, А. Х. Одинцова // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 21.

5. Воробьев Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И.Воробьев, И. Л.Халиф.– М. : Миклош, 2008. – 424 с.

6. Конович Е. А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / Е. А. Конович, И. Л. Халиф, М. В. Шапина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 4. – С. 69–78.

7. Лоранская Е. В Взаимосвязь клинических аспектов болезни Крона с носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 / И. Д. Лоранская, Е. В Степанова, И. Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. – 2009. – Т. 30, № 4. – С. 10–17.

8. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : Десятый пересмотр : в 3 т. —Женева; [М.] : ВОЗ Б. и., 2003. — 3 т.

9. Низов А. А. Эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника и реальная клиническая практика ведения больных в Рязанской области / А. А. Низов, А. Г. Якубовская // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 88–92.

10. Никулина И. В. Оценка эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области / И. В. Никулина, А. Р. Златкина, Е.А. Белоусова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67.

11. Парфенов А. И. Болезнь Крона : к 80-летию описания / А. И. Парфенов // Терапевт. арх. – 2013. – № 8. – С. 35–42.

12. Семенов Н. В. Новые генетические маркеры болезни Крона и язвенного колита / Н. В. Семенов, А. Ю. Барановский, О. Б. Щукина [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2–3. – С. 82–83.

13. Халиф И. Л. Болезнь Крона. Что нужно знать клиницисту? / И. Л. Халиф // Гастроэнтерология : приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 46–49.

14. Харитонов А. Г. Некоторые клинико-эпидемиологические характеристики воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге / А. Г. Харитонов, О. Б. Щукина, Е. В. Пазенко, А. Ю. Барановский // Клинич. больница. – 2014. – Т. 4, № 10. – С. 35–43.

15. Abreu M. T. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease / M. T. Abreu, K. D. Taylor, Y. C. Lin [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, № 3. – P. 679–688.

16. Acharya K. R. Eosinophil granule proteins : form and function / K. R. Acharya, S. J. Ackerman // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289, № 25. – P. 17406–17415.

17. Adler J. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn’s disease / J. Adler, D. R. Punglia, J. R. Dillman [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 849–856.

18. Adler J. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn’s disease : a meta-analysis / J. Adler, S. C. Rangwalla, B. A. Dwamena [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 699–712.

19. Af Bjorkesten C. G. Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn’s disease / C. G. Af Bjorkesten, U. Nieminen, T. Sipponen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48, № 5. – P. 543–551.

20. Ahmad T. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn’s disease / T. Ahmad, A. Armuzzi, M. Bunce [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, № 4. – P. 854–866.

21. Ahuja V. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area : a comparison with developed countries and regionaldifferences / V. Ahuja, R. K. Tandon // J. Dig. Dis. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 134–147.

22. Aldhous M. C. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification / M. C. Aldhous, H. E. Drummond, N. Anderson [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 3.– P. 577–588.

23. Al-Hawary M. A new look at Crohn’s disease : novel imaging techniques / M. Al-Hawary, E. M. Zimmermann // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 334–340.

24. Allez M. Long-term outcome of patients with active Crohn’s disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy / M. Allez, M. Lemann, J. Bonnet [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97, № 4. – P. 947–953.

25. Aloi M. Disease course and efficacy of medical therapy in stricturing paediatric Crohn’s disease / M. Aloi, F. Viola, G. d’Arcangelo [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2013. – Vol. 45, № 6. – P. 464–468.

26. Alvarez-Lobos M. Crohn’s disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence / M. Alvarez-Lobos, J. L. Arostegui, M. Sans [et al.] // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242, № 5. – P. 693–700.

27. American Gastroenterological Association medical position statement : perianal Crohn’s disease // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125, № 5. – P. 1503–1507.

28. Amre D. K. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn’s disease : a case-control study / D. K. Amre, P. Lambrette, L. Law [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 5. – P. 1005–1011.

29. Amre D. K. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn’s disease patients / D. K. Amre, S. E. Lu, F. Costea [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 3. – P. 645–652.

30. Amzallag-Bellenger E. Effectiveness of MR enterography for the assessment of small-bowel diseases beyond Crohn disease / E. Amzallag-Bellenger, A. Oudjit, A. Ruiz [et al.] // Radiographics. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1423–1444.

31. Andersson R. E. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn’s disease / R. E. Andersson, G. Olaison, C. Tysk [et al.] // Gastroenterol. – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 40–46.

32. Andre C. C-reactive protein as a predictor of relapse in asymptomatic patients with Crohn’s disease / C. Andre, L. Descos, J. Vignal [et al.] // Scott. Med. J. – 1983. – Vol. 28, № 1. – P. 26–29.

33. Annese V. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease / V. Annese, M. Daperno, M. D. Rutter [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 12. – P. 982–1018.

34. Annunziata M. L. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease : a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up / M. L. Annunziata, R. Caviglia, L. G. Papparella, M. Cicala // Dig. Dis. Sci. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 1618–1623.

35. Armuzzi A. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31 / A. Armuzzi, T. Ahmad, K. L. Ling [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 8. – P. 1133–1139.

36. Arnott I. D. Sero-reactivity to microbial components in Crohn’s disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype / I. D. Arnott, C. J. Landers, E. J. Nimmo [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 2376–2384.

37. Assche G., van. Effects of infliximab therapy on transmural lesions as assessed by magnetic resonance enteroclysis in patients with ileal Crohn's disease /G. van Assche, K. A. Herrmann, E. Louis [et al.] // J. Crohns. Colitis. – 2013. — Vol. 7, № 12. – P. 950–957.

38. Assche G., van. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Definitions and diagnosis / G. van Assche, A. Dignass, J. Panes [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 7–27.

39. Assche G., van. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : special situations / G. van Assche, A. Dignass, W. Reinisch [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 63–101.

40. Baert F. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group. North-Holland Gut Club Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn’s disease / F. Baert, L. Moortgat, G. van Assche [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 463–468.

41. Baptista M. L. CARD15 and IL23R influences Crohn's disease susceptibility but not disease phenotype in a Brazilian population / M. L. Baptista, H. Amarante, G. Picheth [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 674–679.

42. Barkmeier D. T. MR enterography-histology comparison in resected pediatric small bowel Crohn disease strictures : can imaging predict fibrosis? / D. T. Barkmeier, J. R. Dillman, M. Al-Hawary [et al.] // Pediatr. Radiol. – 2016. – Vol. 46, № 4. – P. 498–507.

43. Barnes B. H. Discordant erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in children with inflammatory bowel disease taking azathioprine or 6-mercaptopurine / B. H. Barnes, S. M. Borowitz, F. T. Saulsbury [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 509–512.

44. Barreiro-de Acosta M. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations / M. Barreiro-de Acosta, J. E. Dominguez-Muñoz, M. C. Nuñez-Pardo de Vera [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 73–78.

45. Barrett J. C. Genomewide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn’s disease / J. C. Barrett, S. Hansoul, D. L. Nicolae [et al.] // Nat. Genet. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 955 – 962.

46. Bataille F. Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease / F. Bataille, F. Klebl, P. Rümmele [et al.] // Virchows Arch. – 2003. – Vol. 443, № 4. – P. 501–507.

47. Baumgart D. C. Inflammatory bowel disease : clinical aspects and established and evolving therapies / D. C. Baumgart, W. J. Sandborn // Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9573 – P. 1641–1657.

48. Beaugerie L. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course / L. Beaugerie, H. Sokol // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 29. – P. 3806–3813.

49. Beaugerie L. Predictors of Crohn’s disease / L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 3. – P. 650–656.

50. Ben-Horin S. Familial clustering of Crohn’s disease in Israel : prevalence and association with disease severity / S. Ben-Horin, B. Avidan, H.Yanai [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 171–175.

51. Benitez J. M. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn’s disease monitoring / J. M. Benitez, M. A. Meuwis, C. Reenaers [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 12. – P. 1806–1816.

52. Bergamaschi G. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease : Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment / G. Bergamaschi, S. A. Di, R. Albertini [et al.] // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 199–205.

53. Bernell O. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease / O. Bernell, A. Lapidus, G. Hellers // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 231, № 1. – P. 38–45.

54. Bernstein C. N. A prospective randomized comparison between small bowel enteroclysis and small bowel follow-through in Crohn's disease / C. N. Bernstein, I. F. Boult, H. M. Greenberg [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113, № 2. – P. 390–398.

55. Bernstein C. N. Commentary : predicting complicated Crohn's disease and surgery–phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort – authors’ reply / C. N. Bernstein, J. D. Ryan, L. A. Graff [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 556–557.

56. Bernstein C. N. Disorders of a modern lifestyle : reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases / C. N. Bernstein, F. Shanahan // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 9. – P. 1185–1191.

57. Bernstein C. N. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada : a population-based study / C. N. Bernstein, A. Wajda, L. W. Svenson [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 7. – P. 1559–1568.

58. Best W. R. Development of a Crohn’s disease activity index : National Cooperative Crohn’s Disease Study / W. R. Best, J. M. Becktel, J. W. Singleton, F. Kern // Gastroenterology. – 1976. – Vol. 70, № 3. – P. 439–444.

59. Beutler E. The definition of anemia : what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? / E. Beutler, J. Waalen // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 1747–1750.

60. Bianchi V. Association of NOD2/CARD15 mutations on Crohn's disease phenotype in an Italian population / V. Bianchi, G. Maconi, S. Ardizzone [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 217–223.

61. Bickelhaupt S. Crohn's disease : Small bowel motility impairment correlates with inflammatory-related markers C-reactive protein and calprotectin / S. Bickelhaupt, S. Pazahr,N. Chuck [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2013. – Vol. 25, № 6. – P. 467–473.

62. Bjorkesten C. G., af. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease / C. G. af Bjorkesten, U. Nieminen, U. Turunen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, № 5. – P. 528–537.

63. Bodily K. D. Crohn Disease : mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography — correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation / K. D. Bodily, J. G. Fletcher, C.A. Solem [et al.] // Radiology. – 2006. – Vol. 238, № 2. – P. 505–516.

64. Boirivant M. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease / M. Boirivant, M. Leoni, D. Taricotti [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 10, № 4. – P. 401–405.

65. Bouguen G. Treat to Target : A proposed new paradigm for the management of Crohn’s disease / G. Bouguen, B. G. Levesque, B. G. Feagan [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 1042–1050.

66. Bourreille A. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease : an international OMED-ECCO consensus / A. Bourreille, A. Ignjatovic, L. Aabakken [et al.] // Endoscopy. – 2009. – Vol. 41, № 7. – P. 618–637.

67. Bourreille A. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease : a prospective study / A. Bourreille, M. Jarry, P. N. D'Halluin [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 978–983.

68. Brakenhoff L. K. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases / L. K. Brakenhoff, D. M. van der Heijde, D. W. Hommes [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 257–268.

69. Brand S. Moving the genetics of inflammatory bowel diseases from bench to bedside : first steps towards personalised medicine / S. Brand // Gut. – 2013. – Vol. 62, №11. – P. 1531–1533.

70. Breese E. J. The effect of treatment on lymphokine-secreting cells in the intestinal mucosa of children with Crohn’s disease / E. J. Breese, C. A. Michie, S. W. Nicholls [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9, № 5. – P. 547–552.

71. Bregman D. B. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia / D. B. Bregman, D. Morris, T. A. Koch [et al.] // Amer. J. Hematol. – 2013. – Vol. 88, № 2. – P. 97–101.

72. Brignola C. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease / C. Brignola, M. Campieri, G. Bazzocchi [et al.] // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91, № 6. – P. 1490–1494.

73. Buisson A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease / A. Buisson, A. Joubert, P. F. Montoriol [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 537–545.

74. Buisson A. Review article : the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence / A. Buisson, J. B. Chevaux, P. B. Allen [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 625–633.

75. Burisch J. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe : the ECCO-EpiCom inception cohort / J. Burisch, N. Pedersen, S. Čuković-Čavka [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 4. – P. 588–597.

76. Burisch J. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe : an ECCO-EpiCom study / J. Burisch, N. Pedersen, S. Čuković-Čavka [et al.] // J Crohn’s Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 7. – P. 607–616.

77. Burton P. R. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants / P. R. Burton, D. G. Clayton, L. R. Cardon [et al.] // Nat. Genet. – 2007. – Vol. 39, №11. – P. 1329–1337.

78. Caccaro R. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin as markers of inflammation in patients with inflammatory bowel disease / R. Caccaro, R. D’Incá, G. C. Sturniolo // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 551–558.

79. Caccaro R. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin in patients with inflammatory bowel disease : is there something new from the literature? / R. Caccaro, R. D’Incá, S. Pathak, G. C. Sturniolo // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 8, № 6. – P. 579–585.

80. Calabrese E. Development of a numerical index quantitating small bowel damage as detected by ultrasonography in Crohn’s disease / E. Calabrese, F. Zorzi, S. Zuzzi [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2012. – Vol. 6, № 8. – P. 852–860.

81. Caprilli R. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease : Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC) / R. Caprilli, G. Corrao, G. Taddei [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 335–341.

82. Chamouard P. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn’s disease / P. Chamouard, Z. Richert, N. Meyer [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4, № 7. – P. 882–887.

83. Chen G. B. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immunochip data / G. B. Chen, S. H. Lee, M. J. Brion [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2014. – Vol. 23, № 17. – P. 4710–4720.

84. Cheon J. H. Genetics of inflammatory bowel diseases : A comparison between Western and Eastern perspectives / J. H. Cheon // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 220–226.

85. Chiorean M. V. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn’s disease / M. V. Chiorean, K. Sandrasegaran, R. Saxena [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 11. – P. 2541–2550.

86. Cho J. H. IBD : Genetic and epidemiologic considerations / J. H. Cho // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 338–347.

87. Choi Y. S. Regression of giant pseudopolyps in inflammatory bowel disease / Y. S. Choi, J. P. Suh, I. T. Lee [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 240–243.

88. Choung R. S. Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis / R. S. Choung, F. Princen, T. P. Stockfisch [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 43, № 12. – P. 1300–1310.

89. Chow D. K. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population : validation of the Montreal classification system / D. K. Chow, R. W. Leong, L. H. Lai [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 536–541.

90. Chow D. K. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization / D. K. Chow, J. J. Sung, J. Wu [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 551–557.

91. Cipriano L. E. Cost-effectiveness of imaging strategies to reduce radiation-induced cancer risk in Crohn’s disease / L. E. Cipriano, B. G. Levesque, G. S.Zaric [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 1240–1248.

92. Cleynen I. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype : results from the IBDchip European Project / I. Cleynen, J. R. Gonzalez, C. Figueroa [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 11. – P. 1556–1565.

93. Cleynen I. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn’s disease also influence disease phenotype : results from the IBDchip European Project / I. Cleynen, J. R. González, C. Figueroa [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 11. – P.1556–1565.

94. Cohavy O. Identification of a novel mycobacterial histone H1 homologue (HupB) as an antigenic target of pANCA monoclonal antibody and serum immunoglobulin A from patients with Crohn's disease / O. Cohavy, G. Harth, M. Horwitz [et al.] // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67, № 12. – P. 6510–6517.

95. Colombel J. F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease : the CHARM trial / J. F. Colombel, W.

J. Sandborn, P. Rutgeerts [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 52–65.

96. Colombel J. F. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease / J. F. Colombel, W. J. Sandborn, W. Reinisch [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, № 15. – P. 1383–1395.

97. Colombel J. F. Randomised clinical trial : deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis / J. F. Colombel, W. Reinisch, G. J. Mantzaris [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 734–746.

98. Consigny Y. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn’s disease / Y. Consigny, R. Modigliani, J. F. Colombel [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 551–557.

99. Cooney R. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation / R. Cooney, J. Baker, O. Brain [et al.] // Nat. Med. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 90–97.

100. Cosnes J. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease : a randomized controlled trial / J. Cosnes, A. Bourrier, D. Laharie D [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, № 4. – P. 758–765.

101. Cosnes J. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease / J. Cosnes, F. Carbonnel, L. Beaugerie [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, № 2. – P. 424–431.

102. Cosnes J. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik, A. Cortot // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1785–1794.

103. Cosnes J. Factors affecting outcomes in Crohn’s disease over 15 years / J. Cosnes, A. Bourrier, I. Nion-Larmurier [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 8 – P. 1140–1145.

104. Cosnes J. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery / J. Cosnes, I. Nion-Larmurier, L. Beaugerie [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 237–241.

105. Cosnes J. Long-term evolution of disease behavior of Crohn’s disease / J. Cosnes, S. Cattan, A. Blain [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 244–250.

106. Cosnes J. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn’s disease / J. Cosnes, P. Seksik, I. Nion-Larmurier [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 8. – P. 1235–1242.

107. Cosnes J. Smoking cessation and the course of Crohn's disease : an intervention study / J. Cosnes, L. Beaugerie, F. Carbonnel, J. P. Gendre // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, № 5. – P. 1093–1099.

108. Cottone M. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease / M. Cottone, M. Rosselli, A. Orlando [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106, № 3. – P. 643–648.

109. Craig O. Diagnostic accuracy of computed tomography using lower doses of radiation for patients with Crohn's disease / O. Craig, S. O'Neill, F. O'Neill [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 886–892.

110. Crocco S. Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease : prevalence and clinical implications / S. Crocco, S. Martelossi, N. Giurici [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 51–55.

111. Crohn B. B. Regional ileitis : a pathologic and clinical entity / B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer // Mt. Sinai J. Med. – 1932. – Vol. 67, № 3. – P. 262–268.

112. Cruz P., de. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – a POCER study analysis / P. de Cruz, M. A. Kamm, A. L. Hamilton [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 42, № 7. – P. 867–879.

113. Csöngei V. Interaction of the major inflammatory bowel disease susceptibility alleles in Crohn’s disease patients / V. Csöngei, L. Járomi, E. Sáfrány [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 176–183.

114. Cucchiara S. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease / S. Cucchiara, A. Latiano, O. Palmieri [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 171–179.

115. Cuillerier E. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease : a retrospective study / E. Cuillerier, M. Lémann, Y. Bouhnik [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13, № 11. – P. 1291–1296.

116. Cullmann J. L. MR imaging in Crohn's disease : Correlation of MR motility measurement with histopathology in the terminal ileum / J. L. Cullmann, S. Bickelhaupt, J. M. Froehlich [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2013. – Vol. 25, № 9. – P. 749–756.

117. Cuthbert A. P. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease / A. P. Cuthbert, S. A. Fisher, M. M. Mirza [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, № 4. – P. 867–874.

118. Cyclosporin as initial treatment for Crohn’s disease / S. Nicholls, P. Domizio, C. B. Williams [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 71, № 3. – P. 243–247.

119. D’haens G. R. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn’s disease : a European multicenter trial / G. R. D’Haens, S. van Deventer, R. van Hogezand [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116, № 5. – P. 1029–1034.

120. Dan K. Thrombocytosis in iron deficiency anemia / K. Dan // Intern. Med. – 2005. – Vol. 44, № 10. – P. 1025–1026.

121. Danese S. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases / S. Danese, C. Fiocchi // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 30. – P. 4807–4812.

122. Daperno M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease : the SES-CD / M. Daperno, G. D’Haens, G. van Assche [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol. 60, № 4. – P. 505–512.

123. Dave M. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? / M. Dave, jr. E.V. Loftus // Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 29–38.

124. Denis M. A. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn’s disease with normal C-reactive protein serum level / M. A. Denis, C. Reenaers, F. Fontaine [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 1100–1105.

125. Devlin S. M. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms : top-down versus step-up / S. M. Devlin, R. Panaccione // Gastroenterol. Clin. North Amer. – 2009. – Vol. 38, № 4. – P. 577–594.

126. D'haens G. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease : an open randomised trial / G. D'Haens, F. Baert, G. van Assche [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9613. – P. 660–667.

127. D'Haens G. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease / G. R. D'Haens, R. Fedorak, M. Lémann [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 1599–1604.

128. D'haens G. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease / G. D'Haens, M. Ferrante, S. Vermeire [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 2218–2224.

129. Dignass A. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases / A. Dignass, C. Gasche, D. Bettenworth [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 211–222.

130. Dignass A. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease : A double-blind, double-dummy, randomised trial / A. Dignass, S. Stoynov, A. E. Dorofeyev [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 970–980.

131. Dignass A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management / A. Dignass, G. Van Assche, J. O. Lindsay [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 28–62.

132. D'Incà R. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? / R. D'Incà, E. Dal Pont, V. Di Leo [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2008. – 103, № 8. – P. 2007–2014.

133. D'Incà R. Measuring disease activity in Crohn's disease : what is currently available to the clinician / R. D'Incà, R. Caccaro // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 151–161.

134. Dombal F. T., de. IOIBD report no 1 : observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease : International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease / F. T. de Dombal, A. Softley // Gut. – 1987. – Vol. 28, № 4. – P. 474–481.

135. Dotan I. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn’s disease / I. Dotan, S. Fishman, Y. Dgani [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, № 2. – P. 366–378.

136. Dotan I. Disease behavior in adult patients : are there predictors for stricture or fistula formation? / I. Dotan // Dig. Dis. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 206–211.

137. Dubinsky M. C. Diagnostic and Prognostic Microbial Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases / M. C. Dubinsky, J. Braun // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 149, № 5. – P. 1265–1274.

138. Dubinsky M. C. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn’s disease in children / M. C. Dubinsky, S. Kugathasan, L. Mei [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. 1105–1111.

139. Dubinsky M. C. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn’s disease : immune responses predict disease progression / M. C. Dubinsky, Y. C. Lin, D. Dutridge [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 360–367.

140. Duerr R. H. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene / R. H. Duerr, K. D. Taylor, S. R. Brant [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 314, № 5804. – P. 1461–1463.

141. Durko L. An analysis of the correlation of clinical, endoscopic and histological classifications in Crohn's disease /L. Durko, O. A. Stasikowska-Kanicka, M. Wagrowska-Danilewicz [et al.] // Prz. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 377–382.

142. Economou M. Differential effects of NOD2 variants on Crohn’s disease risk and phenotype in diverse populations : a metaanalysis / M. Economou, T. A. Trikalinos, K. T. Loizou [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 2393–2404.

143. Ehman E. C. Detection of bowel inflammation with fused DWI/T2 images versus contrast-enhanced images in pediatric MR enterography with histopathologic correlation / E. C. Ehman, A. S. Phelps, M. A. Ohliger [et al.] // Clin. Imaging. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 1135–1139.

144. Elding H. Refinement in Localization and Identification of Gene Regions Associated with Crohn Disease / H. Elding, W. Lau, D. M. Swallow, N. Maniatis // Amer. J. Hum. Genet. – 2013. – Vol. 92, № 1. – P. 107–113.

145. Ershler W. B. Economic burden of patients with anemia in selected diseases / W. B. Ershler, K. Chen, E. B. Reyes, R. Dubois // Value Health. – 2005. – Vol. 8, № 6. – P. 629–638.

146. Eser A. The impact of intestinal resection on serum levels of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in patients with Crohn's disease / A. Eser, P. Papay, C. Primas [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 292–299.

147. Falvey J. D. Disease activity assessment in IBD : clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission / J. D. Falvey, T. Hoskin, B. Meijer [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 824–831.

148. Fangbin Z. Should thiopurine methyltransferase genotypes and phenotypes be measured before thiopurine therapy in patients with inflammatory bowel disease? / Z. Fangbin, G. Xiang, C. Minhu [et al.] // Ther. Drug Monit. – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 695–701.

149. Farmer R. G. Clinical patterns in Crohn's disease : a statistical study of 615 cases / R. G. Farmer, W. A. Hawk, R. B. Turnbull, jr. // Gastroenterology. – 1975. – Vol. 68, № 4. – P. 627–635.

150. Faubion W. A. Emerging Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease (EMBARK) study identifies fecal calprotectin, serum MMP9, and serum IL-22 as a novel combination of biomarkers for Crohn’s disease activity : role of cross-sectional imaging / W. A. Faubion, J. G. Fletcher, S. O’Byrne [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 12. – P. 1891–1900.

151. Fefferman D. S. Endoscopy in inflammatory bowel disease : indications, surveillance, and use in clinical practice / D. S. Fefferman, R. J. Farrell // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 11–24.

152. Feil R. Epigenetics and the environment : emerging patterns and implications / R. Feil, M. F. Fraga // Nat. Rev. Genet. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 97–109.

153. Ferrante M. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn’s disease based on a post hoc analysis of data from SONIC / M. Ferrante, J. F. Colombel, W. J. Sandborn [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, № 5. – P. 978–986.

154. Ferrante M. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour / M. Ferrante, L. Henckaerts, M. Joossens [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 10. – P. 1394–1403.

155. Feuerbach S. MRI enterography : the future of small bowel diagnostics? / S. Feuerbach // Dig. Dis. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 433–438.

156. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease : etiology and pathogenesis / C. Fiocchi // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, № 1. – P. 182–205.

157. Fiorino G. MRE and colonoscopy findings in early Crohn's disease predict the course of the disease : a prospective observational cohort study /G. Fiorino, L. Peyrin-Biroulet, C. Bonifacio [et al.] // JCC J. Crohns Colitis. – 2013. – Vol. 7, (Suppl. 1). – S. 88.

158. Fiorino G. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease / G. Fiorino, C. Bonifacio, L. Peyrin-Biroulet [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 1073–1080.

159. Fletcher J. G. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases / J. G. Fletcher, J. L. Fidler, D. H. Bruining, J. E. Huprich // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1795–1806.

160. Florie J. Magnetic resonance imaging compared with ileocolonoscopy in evaluating disease severity in Crohn's disease / J. Florie, K. Horsthuis, D. W. Hommes [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, № 12. – P. 1221–1228.

161. Florin T. H. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein / T. H. Florin, E. W. Paterson, E. V. Fowler, G. L. Radford-Smith // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 306–311.

162. Foell D. Monitoring disease activity by stool analyses : from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage / D. Foell, H. Wittkowski, J. Roth // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 859–868.

163. Fowler S. A. SMAD3 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease / S. A. Fowler, A. N. Ananthakrishnan, A. Gardet [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 8. – P. 845–851.

164. Franco A., de. Ileal Crohn’s disease : CEUS determination of activity / A. de Franco, M. Marzo, C. Felice [et al.] // Abdom. Imaging. – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 359–368.

165. Franklin R. H. Nonspecific granulomatous (regional) esophagitis / R. H. Franklin, S. Taylor // J. Thorac. Surg. – 1950. – Vol. 19, № 2. – P. 292–297.

166. Freeman H. J. Granuloma-positive Crohn's disease / H. J. Freeman // Can. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 21, № 9. – P. 583–587.

167. Froehlich J. M. MR motility imaging in Crohn's disease improves lesion detection compared with standard MR imaging / J. M. Froehlich, C. Waldherr, C. Stoupis [et al.] // Eur. Radiol. – 2010. – Vol. 20, № 8. – P. 1945–1951.

168. Frøslie K. F. Mucosal healing in inflammatory bowel disease : results from a Norwegian population-based cohort / K. F. Frøslie, J. Jahnsen, B. A. Moum, M. H. Vatn, IBSEN Group // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 2. – P. 412–422.

169. Fujita N. The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy / N. Fujita, T. Itoh, H. Omori [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 2092–2100.

170. Fukumoto A. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy / A. Fukumoto, S. Tanaka, H. Yamamoto [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. S108–112.

171. Galandiuk S. Perianal Crohn disease – predictors of need for permanent diversion / S. Galandiuk, J. Kimberling, T. G. Al-Mishlab, A. J. Stromberg // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241, № 5. – P. 796–801.

172. García-Sánchez V. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? / V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, R. González [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 144–152.

173. Gasche C. A simple classification of Crohn's disease : report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology / C. Gasche, J. Scholmerich, J. Brynskov [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 8–15.

174. Gasche C. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases / C. Gasche, A. Berstad, R. Befrits [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 1545–1553.

175. Gearry R. B. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand : results of an epidemiologic study / R. B. Gearry, A. Richardson, C. M. A. Frampton [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – Vol. 12, № 10. – P. 936–943.

176. Gearry R. B. Predictors for developing intestinal failure in patients with Crohn's disease / R. B. Gearry, M. A. Kamm, A. L. Hart [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 801–807.

177. Gearry R. B. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease / R. B. Gearry, M. L. Barclay, M. J. Burt [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. – 2004. – Vol. 13, № 8. – P. 563–567.

178. Geboes K. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation / K. Geboes, I. Dalle // Gut. – 2002. – Vol. 50, Suppl 3. – P. iii37–iii42.

179. Geboes K. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? / K. Geboes, N. Ectors, G. D'Haens, P. Rutgeerts // Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, № 2. – P. 201–206.

180. Gee M. S. MRI in patients with inflammatory bowel disease / M. S. Gee, M. G. Harisinghani // J. Magn. Reson. Imaging. – 2011. – Vol. 33, № 3. – P. 527–534.

181. Gilissen L. P. Therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites in adult thiopurine tolerant IBD patients on maintenance therapy / L. P. Gilissen, D. R. Wong, L. G. Engels [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2012. – Vol. 6, № 6. – P. 698–707.

182. Girometti R. MRI scoring system including dynamic motility evaluation in assessing the activity of Crohn's disease of the terminal ileum / R. Girometti, C. Zuiani, F. Toso [et al.] // Acad. Radiol. – 2008. – Vol. 15, № 2. – P. 153–164.

183. Gisbert J. P. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease / J. P. Gisbert, F. Gomollon // Amer. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 5. – P. 1299–1307.

184. Glas J. The NOD2 single nucleotide polymorphisms rs2066843 and rs2076756 are novel and common Crohn's disease susceptibility gene variants / J. Glas, J. Seiderer, C. Tillack [et al.] // PLoS. One. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e14466.

185. Gomollón F. Anemia and inflammatory bowel diseases / F. Gomollón, J. P. Gisbert // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 37. – P. 4659–4665.

186. Gomollyn F. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn`s disease 2016 : Part 1 ; Diagnosis and medical management / F. Gomollón, A. Dignass, V. Annese [et al.] // J. Crohns. Colitis. – 2017. – Vol.11, №1. – P.3–25.

187. Gourtsoyiannis N. C. Imaging of small intestinal Crohn's disease : comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis / N. C. Gourtsoyiannis, J. Grammatikakis, G. Papamastorakis [et al.] // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 1915–1925.

188. Gourtsoyiannis N. C. Magnetic resonance imaging evaluation of small intestinal Crohn's disease / N. C. Gourtsoyiannis, N. Papanikolaou, A. Karantanas // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 137–156.

189. Greenstein A. J. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease : evidence for two clinical forms / A. J. Greenstein, P. Lachman, D. B. Sachar [et al.] // Gut. – 1988. – Vol. 29, № 5. – P. 588–592.

190. Greenway S. E. Clinical subtypes of Crohn's disease according to surgical outcome / S. E. Greenway, M. A. Buckmire, C. Marroquin [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 1999. – Vol. 3, № 2. – P. 145–151.

191. Gupta N. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease / N. Gupta, S. A. Cohen, A. G. Bostrom [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 4. – P. 1069-1077.

192. Halme L. Family and twin studies in inflammatory bowel disease / L. Halme, P. Paavola-Sakki, U. Turunen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 23. – P. 3668–3672.

193. Hampe J. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1 / J. Hampe, A. Franke, P. Rosenstiel [et al.] // Nat. Genet. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 207–211.

194. Hanauer S. B. Maintenance infliximab for Crohn’s disease : the ACCENT I randomised trial / S. B. Hanauer, B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9317. – P. 1541–1549.

195. Hanauer S. B. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease : a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials / S. B. Hanauer, U. Strömberg // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2, № 5. – P. 379–388.

196. Harbord M. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / M. Harbord, V. Annese, S. R. Vavricka [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 239–254.

197. Harty S. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease / S. Harty, P. Fleming, M. Rowland [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, № 9. – P. 886–891.

198. Harvey R. F. A simple index of Crohn’s-disease activity / R. F. Harvey, J. M. Bradshaw // Lancet. – 1980. – Vol. 1, № 8167. – P. 514.

199. Hasler S. VAlidation of an 8-item-questionnaire predictive for a positive caLprotectin tEst and Real-life implemenTation in primary care to reduce diagnostic delay in inflammatory bowel disease (ALERT) : protocol for a prospective diagnostic study / S. Hasler, N. Zahnd, S. Müller [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. e007306.

200. Hebuterne X. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn’s disease following treatment with certolizumab pegol / X. Hebuterne, M. Lemann, Y. Bouhnik [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 201–208.

201. Hefaiedh R. Surgical treatment of Crohn's disease : indications, results and predictive factors of recurrence and morbidity / R. Hefaiedh, M. Sabbeh, N. Miloudi [et al.] // Tunis Med. – 2015. – Vol. 93, № 6. – P. 356–360.

202. Heine G. D. Double-balloon enteroscopy : indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease / G. D. Heine, M. Hadithi, M. J. Groenen [et al.] // Endoscopy. – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 42–48.

203. Hellers G. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulas in Crohn’s disease / G. Hellers, O. Bergstrand, S. Ewerth, B. Holmstrom // Gut. – 1980. – Vol. 21, № 6. – P. 525–527.

204. Henckaerts L. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's Disease patients / L. Henckaerts, K. Van Steen, I. Verstreken [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7, № 9. – P. 972–980.

205. Henriksen M. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease : results of a prospective follow-up study (the IBSEN study) / M. Henriksen, J. Jahnsen, I. Lygren [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41, № 9. – P. 1037–1043.

206. Henriksen M. C-reactive protein : a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study / M. Henriksen, J. Jahnsen, I. Lygren [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 11. – P. 1518–1523.

207. Heresbach D. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease / D. Heresbach, J. L. Alexandre, B. Branger [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 215–222.

208. Herrmann K. A. Internal fistulas in Crohn disease : magnetic resonance enteroclysis / K. A. Herrmann, H. J. Michaely, C. J. Zech [et al.] // Abdom. Imaging – 2006. – Vol. 31, № 6. – P. 675–687.

209. Higuchi L. M. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women / L. M. Higuchi, H. Khalili, A. T. Chan [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107, № 9. – P. 1399–1406.

210. Hisamatsu T. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells / T. Hisamatsu, M. Suzuki, H. C. Reinecker [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, № 4. – P. 993–1000.

211. Hlavaty T. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn’s disease / T. Hlavaty, M. Pierik, L. Henckaerts [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22, № 7. – P. 613–626.

212. Ho G. T. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease : analysis of a 5-year UK inception cohort / G. T. Ho, P. Chiam, H. Drummond [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 319–330.

213. Hogan S. P. Eosinophils : biological properties and role in health and disease / S. P. Hogan, H. F. Rosenberg, R. Moqbel [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 709–750.

214. Homer C. R. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis / C. R. Homer, A. L. Richmond, N. A. Rebert [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, № 5. – P. 1630–1641.

215. Hommes D. Changing Crohn’s disease management : need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life / D. Hommes, J. F. Colombel, P. Emery [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2012. – Vol. 6 (Suppl 2). – P. S224–S234.

216. Horjus T. Contrast Enhanced Abdominal Ultrasound in the Assessment of Ileal Inflammation in Crohn's Disease : A Comparison with MR Enterography / T. Horjus, C. S. Horje, R. Bruijnen [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0136105.

217. Hsu K. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins / K. Hsu, C. Champaiboon, B. D. Guenther [et al.] // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 290–305.

218. Hyun S. B. Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease / S. B. Hyun, Y. Kitazume, M. Nagahori [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 1063–1072.

219. Israeli E. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease / E. Israeli, I. Grotto, B. Gilburd [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 9. – P. 1232–1236.

220. Jana N. Current use of medical eponyms – a need for global uniformity in scientific publications / N. Jana, S. Barik, N. Arora // BMC Med. Res. Methodol. – 2009. – Vol. 9, № 9. – P. 18.

221. Jenke A. C. Epigenetics in inflammatory bowel disease / A. C. Jenke, M. Zilbauer // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 28, № 6. – P. 577–584.

222. Joossens S. The value of serologic markers in indeterminate colitis : a prospective follow-up study / S. Joossens, W. Reinisch, S. Vermeire [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, № 5. – P. 1242–1247.

223. Jostins L. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins, S. Ripke, R. K. Weersma [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 491, № 7422. – P. 119–124.

224. Jung Y. S. Predictors of Urgent Findings on Abdominopelvic CT in Patients with Crohn's Disease Presenting to the Emergency Department / Y. S. Jung, D. I. Park, S. N. Hong [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 929–935.

225. Jürgens M. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn’s disease / M. Jürgens, J. M. Mahachie John, I. Cleynen [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, № 5. – P. 421–427.

226. Jurgens M. The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn’s disease independent of the IL23R genotype / M. Jurgens, S. Brand, R.P. Laubender [et al.] // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 7. – P. 721–731.

227. Kallel L. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn’s disease involving the colon : a prospective study / L. Kallel, I. Ayadi, S. Matri [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22, № 3. – P. 340–345.

228. Kanehisa M. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation / M. Kanehisa, Y. Sato [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2016. – Vol. 44, № D1. – P. D457–D462.

229. Kang M. S. Bamboo joint-like appearance of stomach in Korean patients with Crohn's disease / M. S. Kang, D. I. Park, J. H. Park [et al.] // Korean J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 395–400.

230. Kaplan G. G. The risk of developing Crohn’s disease after an appendectomy : a meta-analysis / G. G. Kaplan, T. Jackson, B. E. Sands [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. — 2008. – Vol. 103, № 11. – P. 2925–2931.

231. Karmiris K. Long-term monitoring of infliximab therapy for perianal fistulizing Crohn's disease by using magnetic resonance imaging / K. Karmiris, D. Bielen, D. Vanbeckevoort [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, № 2. – P.130–136.

232. Kaur M. Perianal Crohn's Disease is Associated with Distal Colonic Disease, Stricturing Disease Behavior, IBD-Associated Serologies and Genetic Variation in the JAK-STAT Pathway / M. Kaur, D. Panikkath, X. Yan [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 862–869.

233. Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis / K. Kaushansky // Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Progr. Amer. – 2009. – P. 147–152.

234. Kemseke C., van. Negative association between smoking and anti-saccharomyces cerevisiae antibodies in Crohn's disease / C. van Kemseke, J. Belaiche, C. Steeman [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – 2003. – Vol. 66, № 1. – P. 1–6.

235. Kennedy N. A. Elevated faecal calprotectin predicts disease progression in Crohn’s disease / N. A. Kennedy, J. Chang, M. H. Guy [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2013. – Vol. 7. – P. s109–s110.

236. Kevans D. IBD Genetic Risk Profile in Healthy First-Degree Relatives of Crohn's Disease Patients / D. Kevans, M. S. Silverberg, K. Borowski [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 209–215.

237. Khalili H. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women / H. Khalili, E. S. Huang, A. N. Ananthakrishnan [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 12. – P. 1686–1692.

238. Khor B. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease / B. Khor, A. Gardet, R. J. Xavier // Nature. – 2011. – Vol. 474, № 7351. – P. 307–317.

239. Kiryu S. Free-breathing diffusion-weighted imaging for the assessment of inflammatory activity in Crohn’s disease / S. Kiryu, K. Dodanuki, H. Takao [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 880–886.

240. Knuesel P. R. Assessment of dynamic contrast enhancement of the small bowel in active Crohn's disease using 3D MRenterography / P. R. Knuesel, R. A. Kubik, D. W. Crook [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 607–613.

241. Koelewijn C. L. C-reactive protein levels during a relapse of Crohn’s disease are associated with the clinical course of the disease / C. L. Koelewijn, M. P. Schwartz, M. Samsom [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 85–89.

242. Koilakou S. Endoscopy and MR enteroclysis : equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection / S. Koilakou, J. Sailer, P. Peloschek [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 198–203.

243. Kolho K. The long-term outcome of anti-tumour necrosis factor-α therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in paediatric inflammatory bowel disease / K. Kolho, T. Sipponen // Scan. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 434–446.

244. Koukoulis G. Obliterative muscularization of the small bowel submucosa in Crohn disease : a possible mechanism of small bowel obstruction / G. Koukoulis, Y. Ke, J. D. Henley [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2001. – Vol. 125, № 10. – P. 1331–1334.

245. Koutroumpakis E. Implementation of the simple endoscopic activity score in Crohn's disease / E. Koutroumpakis, K. H. Katsanos // Saudi J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 183–191.

246. Kristensen V. Correspondence : fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease / V. Kristensen, B. Moum // Scand. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 50, № 9. – P. 1183–1184.

247. Kuballa P. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant / P. Kuballa, A. Huett, J. D. Rioux [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 10. – P. e3391.

248. Kucharski M. Usefulness of endoscopic indices in determination of disease activity in patients with Crohn's disease / M. Kucharski, J. Karczewski, D. Mańkowska-Wierzbicka [et al.] // Gastroenterol. Res.Pract. – 2016. – Vol. 2016. – P. 7896478

249. Kuehle C.A. Hydro-MRI of the small bowel : effect of contrast volume, timing of contrast administration, and data acquisition on bowel distention / C. A. Kuehle, W. Ajaj, S. C. Ladd [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 2006. – Vol. 187, № 4. – P. W375–385.

250. Kuna A. T. Serological markers of inflammatory bowel disease /A. T. Kuna // Biochem. Med. (Zagreb).– 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 28–42.

251. Kwon J. H. Disease Phenotype, Activity and Clinical Course Prediction Based on C-Reactive Protein Levels at Diagnosis in Patients with Crohn's Disease : Results from the CONNECT Study / J. H. Kwon, J. P. Im, B. D. Ye [et al.] // Gut Liver. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 595–603.

252. Laharie D. Prediction of Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders : a prospective study / D. Laharie, S. Mesli, F. el Hajbi [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 462–469.

253. Lakatos L. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype : results of a 25-year follow-up study / L. Lakatos, T. Pandur, G. David [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, № 10. – P. 2300–2307.

254. Lakatos L. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006 / L. Laka-

tos, L. S. Kiss, G. David [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 2558–2565.

255. Lakatos P. L. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary 1977–2009 / P. L. Lakatos, P. A. Golovics, G. David [et al.] // Amer. J. of Gastroenterol. – 2012. – 107, № 4. – P. 579–588.

256. Lakatos P. L. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? : Results from a population-based incident cohort / P. L. Lakatos, Z. Vegh, B. D. Lovasz [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 1010–1017.

257. Lakatos P. L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn’s disease / P. L. Lakatos, Z. Czegledi, T. Szamosi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 28. – P. 3504–3510.

258. Landers C. J. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens / C. J. Landers, O. Cohavy [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, № 3. – P. 689–699.

259. Langhorst J. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases : performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices / J. Langhorst, S. Elsenbruch, J. Koelzer [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 162–169.

260. Lasson A. The intra-individual variability of faecal calprotectin : a prospective study in patients with active ulcerative colitis / A. Lasson, P. O. Stotzer, L. Öhman [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 26–32.

261. Latella G. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD? / G. Latella, R. Sferra, S. Speca [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17, № 10. – P. 1283–1304.

262. Latella G. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease / G. Latella, C. Papi // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 29. – P. 3790–3799.

263. Lawrance I. C. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn’s disease categories with medical response and surgical pathology / I. C. Lawrance, C. J. Welman, P. Shipman, K. Murray // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 27. – P. 3367–3375.

264. Lawrance I. C. Crohn's disease and smoking : is it ever too late to quit? / I. C. Lawrance, K. Murray, B. Batman [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 12. – P. e665–e671.

265. Lazarev M. Relationship between proximal Crohn’s disease location and disease behavior and surgery : A cross-sectional study of the IBD genetics

consortium / M. Lazarev, C. Huang, A. Bitton [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 1. – P. 106–112.

266. Lazarev M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time : experience from a large tertiary care center / M. Lazarev, T. Ullman, W. H. Schraut [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 830–835.

267. Lee J. C. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway / J. C. Lee, M. Espeli, C. A. Anderson [et al.] // Cell. – 2013. – Vol. 155, № 1. – P. 57–69.

268. Lee J. M. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease / J. M. Lee, K.-M. Lee // Clin. Endosc. – 2016. – Vol. 49, № 4. – P. 370–375.

269. Lee S. J. A prospective comparison of standard-dose CT enterography and 50 % reduced-dose CT enterography with and without noise reduction for evaluating Crohn disease / S. J. Lee, S. H. Park, A. Y. Kim [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 197, № 1. – P. 50–57.

270. Lee S. S. Crohn disease of the small bowel : comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques / S. S. Lee, A. Y. Kim, S. K.Yang [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 251, № 3. – P. 751–761.

271. Lehmann F. S. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease / F. S. Lehmann, E. Burri, C. Beglinger // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 23–36.

272. Lémann M. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine / M. Lémann, J. Y. Mary, J. F. Colombel [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, № 7. – P. 1812–1818.

273. Lennard-Jones J. E. Classification of inflammatory bowel disease / J. E. Lennard-Jones // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 170. – P. 2–6.

274. Lesage S. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype–phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease / S. Lesage, H. Zouali, J. P. Cezard [et al.] // Amer. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70, № 4. – P. 845–857.

275. Levine A. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease : the Paris classification / A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 1314–1321.

276. Levine J. S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease / J. S. Levine, R. Burakoff // Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 235–241.

277. Leyendecker J. R MR enterography in the management of patients with Crohn disease / J. R. Leyendecker, R. S. Bloomfeld, D. J. DiSantis [et al.] // Radiographics. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 1827–1846.

278. Li C. Genetic and epigenetic regulation of intestinal fibrosis / C. Li, J. F. Kuemmerle // United European Gastroenterol. J. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 496–505.

279. Li C. Noncanonical STAT3 activation regulates excess TGF-β1 and Collagen I expression in muscle of stricturing Crohn’s Disease / C. Li, A. Iness, J. Yoon [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 194, № 7. – P. 3422–3431.

280. Li Y. Diagnostic delay in Crohn’s disease is associated with increased rate of abdominal surgery : a retrospective study in Chinese patients / Y. Li, J. Ren, G. Wang [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2015. – Vol. 47, № 7. – P. 544–548.

281. Libioulle C. Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4 / C. Libioulle, E. Louis, S. Hansoul [et al.] // PLoS Genet. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. e58.

282. Lichtenstein G. R. Combination of genetic and quantitative serological immune markers are associated with complicated Crohn's disease behavior / G. R. Lichtenstein, S. R. Targan, M. C. Dubinsky [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 2488–2496.

283. Lichtenstein G. R. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn’s disease / G. R. Lichtenstein, S. Yan, M. Bala [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 862–869.

284. Lichtenstein G. R. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology : Management of Crohn`s disease in adults / G. R. Lichtenstein, S. B. Hanauer, W. J. Sandborn // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 2. – P. 465–483.

285. Limbergen J., van. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease / J. van Limbergen, R. K. Russell, E. R. Nimmo [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 338–355.

286. Lindberg E. Smoking in Crohn's disease : effect on localisation and clinical course / E. Lindberg, G. Jarnerot, B. Huitfeldt // Gut. – 1992. – Vol. 33, № 6. – P. 779–782.

287. Liu S. Mean platelet volume : a controversial marker of disease activity in Crohn’s disease / S. Liu, J. Ren, G. Han [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2012. – Vol. 17. – P. 27.

288. Lobatón T. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease / T. Lobatón, A. López-García, F. Rodríguez-Moranta [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 12. – P. e 641–e651.

289. Loftus C. G. Update on the incidence and prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000 / C. G.

Loftus, E. V. Loftus, W. S. Harmsen [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 254–261.

290. Lok K. H. The epidemiology and clinical characteristics of Crohn's disease in the Hong Kong Chinese population : experiences from a regional hospital / K. H. Lok, H. G. Hung, C. H. Ng [et al.] // Hong Kong Med. J. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 436–441.

291. Loly C. Predictors of severe Crohn's disease / C. Loly, J. Belaiche, E. Louis // Scand. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43, № 8. – P. 948–954.

292. Lonnfors S. IBD and health-related quality of life – discovering the true impact / S. Lonnfors, S. Vermeire, M. Greco [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. 1281–1286.

293. López-Hernández R. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene single-nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease / R. López-Hernández, M. Valdés, J. A. Campillo [et al.] // Int. J. Immunogenet. – 2015. – Vol. 42, № 1. – P. 38–45.

294. Louis E. Behaviour of Crohn’s disease according to the Vienna classification : changing pattern over the course of the disease / E. Louis, A. Collard, A. F. Oger [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 777–782.

295. Louis E. Early development of structuring or penetrating pattern in Crohn’s disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype / E. Louis, V. Michel, J. P. Hugot [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 4. – P. 552–557.

296. Louis E. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped / E. Louis, J. Y. Mary, G. Vernier-Massouille [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 63–70.

297. Lovasz B. D. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe / B. D. Lovasz, P. A. Golovics, Z. Vegh [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 269–276.

298. Lowe A. M. Epidemiology of Crohn’s disease in Quebec, Canada / A. M. Lowe, P. O. Roy, M. B-Poulin [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P.429–435.

299. Maccioni F. MR imaging in patients with Crohn disease : value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent / F. Maccioni, A. Bruni, A. Viscido [et al.] // Radiology. – 2006. – Vol. 238, № 2. – P. 517–530.

300. Macfarlane P. I. Laboratory assessment of disease activity in childhood Crohn's disease and ulcerative colitis / P. I. Macfarlane, V. Miller, F. Wells, B. Richards // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1986. – Vol. 5, № 1. – P. 93–96.

301. Maeda S. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing / S. Maeda, L. C. Hsu, H. Liu [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307, № 5710. – P. 734–738.

302. Maglinte D. D. Classification of small Crohn`s subtypes based on multimodality imaging / D. D. Maglinte, N. Gourtsoyiannis, D. Rex [et al.] // Radiol. Clin. North Amer. – 2003. – Vol.41, № 2. – P. 285–303.

303. Magro F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 10. – P.827–851.

304. Magro F. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment / F. Magro, E. Rodrigues-Pinto, J. Santos-Antunes [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 129–136.

305. Magro F. Is it Possible to Change Phenotype Progression in Crohn's Disease in the Era of Immunomodulators? : Predictive Factors of Phenotype Progression / F. Magro, E. Rodrigues-Pinto, R. Coelho [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109, № 7. – P. 1026–1036.

306. Mahadev S. Quality of life in perianal Crohn's disease : what do patients consider important? / S. Mahadev, J. M. Young, W. Selby, M. J. Solomon // Dis. Colon Rectum – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 579–585.

307. Mahid S. S. Smoking and inflammatory bowel disease : a meta-analysis / S. S. Mahid, K. S. Minor, R. E. Soto [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, № 11. – P. 1462–1471.

308. Mahid S. S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables / S. S. Mahid, K. S. Minor, P. L. Stevens, S. Galandiuk // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol. 52, № 11. – P. 2897–2903.

309. Makanyanga J. C. Current and future role of MR enterography in the management of Crohn disease / J. C. Makanyanga, S. A. Taylor // AJR Amer. J. Roentgenol. – 2013. – Vol. 201, № 1. – P. 56–64.

310. Malagò R. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR-enteroclysis : clinico-radiological correlations / R. Malagò, R. Manfredi, L. Benini [et al.] // Abdom. Imaging. – 2008. – Vol. 33, № 6. – P. 669–675.

311. Manes G. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease : feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease / G. Manes, V. Imbesi, S. Ardizzone [et al.] // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 23, № 12. – P. 2790–2795.

312. Mao R. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases : a meta-analysis of prospective studies / R. Mao, Y. L. Xiao, X. Gao [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 1894–1899.

313. Mary J. Y. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn’s disease : a prospective multicentre study / J. Y. Mary, R. Modiglian, GETAID // Gut. – 1989. – Vol. 30, № 7. – P. 983–989.

314. Mascheretti S. Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene : an analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials / S. Mascheretti, J. Hampe, P. J. Croucher [et al.] // Pharmacogenetics. – 2002. – Vol. 12, № 7. – P. 509–515.

315. Masselli G. Assessment of Crohn's disease in the small bowel : prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis / G. Masselli, E. Casciani, E. Polettini [et al.] // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 2817–2827.

316. Masselli G. CT and MRenterography in evaluating small bowel diseases : when to use which modality? / G. Masselli, G. Gualdi // Abdom. Imaging. – 2013. – Vol. 38, №2. – P. 249–259.

317. Masselli G. Small-bowel neoplasms : prospective evaluation of MR enteroclysis / G. Masselli, E. Polettini, E. Casciani [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 251, № 3. – P. 743–750.

318. Mathew C. G. Genetics of inflammatory bowel disease : progress and prospects / C. G. Mathew, C. M. Lewis // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13, № 1. – P. R161–R168.

319. Mazor Y. Granulomas in Crohn’s disease : Are newly discovered genetic variants involved? / Y. Mazor, A. Karban, S. Nesher [et al.] // J. Crohn’s and Colitis. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 438–443.

320. Mazor Y. Prediction of disease complication occurrence in Crohn's disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis / Y. Mazor, I. Maza, E. Kaufman [et al.] // J. Crohn`s and Colitis. – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 592–597.

321. Mazzuoli S. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice / S. Mazzuoli, F. W. Guglielmi, E. Antonelli [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 969–977.

322. McLeod R. S. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type : results of a multicenter, randomized, controlled trial / R. S. McLeod, B. G. Wolff, S. Ross [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2009. – Vol. 52, № 5. – P. 919–927.

323. Mekhjian H. S. Clinical features and natural history of Crohn's disease / H. S. Mekhjian, D. M. Switz, C. S. Melnyk [et al.] // Gastroenterology. – 1979. – Vol. 77, № 4, Pt 2. – P. 898–906.

324. Mendoza J. L. Biological markers in inflammatory bowel disease : practical consideration for clinicians / J. L. Mendoza, M. T. Abreu // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. S158–173.

325. Mensink P. B. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity : findings and clinical impact / P. B. Mensink, M. J. Groenen, H. R. van Buuren [et al.] // J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, № 4. – P. 271–276.

326. Mensink P. B. Impact of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease / P. B. Mensink, H. Aktas, Z. Zelinkova [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 483–489.

327. Menys A. Quantified terminal ileal motility during MR enterography as a potential biomarker of Crohn's disease activity : a preliminary study / A. Menys, D. Atkinson, F. Odille [et al.] // Eur. Radiol. – 2012. – Vol. 22, № 11. – P. 2494–2501.

328. Michetti P. Fistula treatment : the unresolved challenge / P. Michetti // Dig. Dis. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 387–393.

329. Migaleddu V. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn’s disease / V. Migaleddu, A. M. Scanu, E. Quaia [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 1. – P. 43–52.

330. Molander P. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNFα-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? / P. Molander, M. Färkkilä, A. Ristimäki [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 33–40.

331. Molodecky N. A. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review / N. A. Molodecky, I. S. Soon, D. M. Rabi [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 46–54.

332. Moran G. W. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment / G. W. Moran, M. F. Dubeau, G. G. Kaplan [et al.] Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 434–442.

333. Morani A. C. Diffusion-weighted MRI in pediatric inflammatory bowel disease / A. C. Morani, E. A. Smith, D. Ganeshan, J. R. Dillman // Amer. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 204, № 6. – P. 1269–1277.

334. Moum B. Incidence of Crohn’s disease and ulcerative and indeterminate colitis in four counties in southeastern Norway, 1990–93 / B. Moum, M. H. Vatin, T. Schulz [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31, № 4. – P. 355–366.

335. Mulder D. J. A tale of two diseases : the history of inflammatory bowel disease / D. J. Mulder, A. J. Noble, C. J. Justinich, J. M. Duffin // J. Crohn’s Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 5. – P. 341–348.

336. Murdoch T. B. Pattern recognition receptor and autophagy gene variants are associated with development of antimicrobial antibodies in Crohn's disease / T. B. Murdoch, W. Xu, J. M. Stempak [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 1743–1748.

337. Nahon S. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn’s disease patients / S. Nahon, P. Lahmek, B. Lesgourgues [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 964–969.

338. Nahon S. Diagnostic Delay Is Associated with a Greater Risk of Early Surgery in a French Cohort of Crohn's Disease Patients / S. Nahon, P. Lahmek [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2016. – Vol. 61, № 11. – P.3278–3284.

339. Naismith G. D. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn’s disease / G. D. Naismith, L. A. Smith, S. J. Barry [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 613–621.

340. Naser S. A. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis / S. A. Naser, M. Arce, A. Khaja [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 412–424.

341. Negaard A. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis / A. Negaard, V. Paulsen, L. Sandvik [et al.] // Eur. Radiol. – 2007. – Vol. 17, № 9. – P. 2294–2301.

342. Nerich V. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn’s disease / V. Nerich, P. Jantchou, M. C. Boutron-Ruault [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 33, № 8. – P. 940–945.

343. Neurath M. F. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases : a systematic review / M. F. Neurath, S. P. Travis // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 11. – P. 1619–1635.

344. Newman B. Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease / B. Newman, K. A. Siminovitch // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 21, № 4. – P. 401–407.

345. Ng S. C. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease : a population-based case-control study in Asia-Pacific / S. C. Ng, W. Tang, R. W. Leong [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64, № 7. – P.1063–1071.

346. Ng S. C. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia : systematic review and meta-analysis / S. C. Ng, K. K. Tsoi, M. A. Kamm [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 6. – P. 1164–1176.

347. Ng S. C. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study / S. C. Ng, W. Tang, J. Y. Ching [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145, № 1. – P. 158–165.

348. Nielsen O. H. Diagnosis and management of fistulizing Crohn’s disease / O. H. Nielsen, G. Rogler, D. Hahnloser [et al.] // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 92–106.

349. Nikolaus S. Diagnostics of inflammatory bowel disease / S. Nikolaus, S. Schreiber // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 5. – P. 1670–1689.

350. Nunes T. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study / T. Nunes, M. J. Etchevers, O. Merino [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 23–29.

351. Nunes T. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era / T. Nunes, M. J. Etchevers, E. Domènech [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 7. – P. 752–760.

352. Oberhuber G. Focally enhanced gastritis : a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease / G. Oberhuber, A. Püspök, C. Oesterreicher [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, № 3. – P. 698–706.

353. Oberhuber G. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease / G. Oberhuber, P. C. Stangl, H. Vogelsang [et al.] // Virchows Arch. – 2000. – Vol. 437, № 3. – P. 293–297.

354. Oberstadt K. P-ANCA as a differential diagnostic marker in inflammatory bowel disease / K. Oberstadt, W. Schaedel, M. Weber [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 1995. – Vol. 371B. – P. 1313–1316.

355. Ochsenkuhn T. Crohn disease of the small bowel proximal to the terminal ileum : detection by MR-enteroclysis / T. Ochsenkuhn, K. Herrmann, S. O. Schoenberg [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 953–960.

356. Olaison G. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease : relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation / G. Olaison, R. Sjödahl, C. Tagesson // Gut. – 1990. – Vol. 31, № 3. – P. 325–328.

357. Oostenbrug L. E. Clinical outcome of Crohn`s disease according to the Vienna classification : disease location is a useful predictor of disease course / L. E. Oostenbrug, H. M. van Dullemen, G. J. te Meerman [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 255–261.

358. Ordás I. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease / I. Ordás, J. Rimola, S. Rodríguez [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146, № 2. – P. 374–382.

359. Oto A. Active Crohn’s disease in the small bowel : evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging / A. Oto, A. Kayhan, J. T. Williams [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2011. – Vol. 33, № 3. – P. 615–624.

360. Oto A. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn’s disease / A. Oto, F. Zhu, K. Kulkarni [et al.] // Acad. Radiol. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 597–603.

361. Oussalah A. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease / A.

Oussalah, V. Laurent,O. Bruot [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59, № 8. – P. 1056–1065.

362. Palm O. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease : a population study (the IBSEN study) / O. Palm, B. Moum, A. Ongre, J. T. Gran [et al.] // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 511–515.

363. Panes J. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease : joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines / J. Panes, Y. Bouhnik, W. Reinisch [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 7. – P. 556–585.

364. Panes J. Systematic review : the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease / J. Panés, R. Bouzas, M. Chaparro [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 125–145.

365. Papay P. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease : a physician's perspective / P. Papay, A. Ignjatovic, K. Karmiris [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 8. – P. 653–669.

366. Papay P. The impact of thiopurines on the risk of surgical recurrence in patients with Crohn's disease after first intestinal surgery / P. Papay, W. Reinisch, E. Ho [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 1158–1164.

367. Papi C. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease : predictive factors of penetrating complications / C. Papi, V. Festa, C. Fagnani [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2005. – Vol. 37, № 4. – P. 247–253.

368. Parente F. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease : A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy / F. Parente, S. Greco, M. Molteni [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 11. – P. 1652–1657.

369. Pariente B. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score / B. Pariente, J. Cosnes, S. Danese [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 1415–1422.

370. Pariente B. Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease / B. Pariente, J. Y. Mary, S. Danese [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148, № 1. – P. 52–63.

371. Pariente B. Gastroenterology review and perspective : the role of cross-sectional imaging in evaluating bowel damage in Crohn disease / B. Pariente, L. Peyrin-Biroulet, L. Cohen [et al.] // Amer. J. Roentegenol. – 2011. – Vol. 197, № 1. – P. 42–49.

372. Parkes G. C. Smoking in inflammatory bowel disease : Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect / G. C. Parkes, K. Whelan, J. O. Lindsay // J. Crohn's Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 8. – P. 717–725.

373. Parsi M. A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease / M. A. Parsi, J. P. Achkar, S. Richardson [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, № 3. – P. 707–713.

374. Peeters M. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease / M. Peeters, S. Joossens, S. Vermeire [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, № 3. – P. 730–734.

375. Pendsé D. A. Diffusion-weighted imaging for evaluating inflammatory activity in Crohn's disease : comparison with histopathology, conventional MRI activity scores, and faecal calprotectin / D. A. Pendsé, J. C. Makanyanga, A. A. Plumb [et al.] // Abdom. Radiol. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 115–123.

376. Pepys M. B. C-reactive protein : a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111, № 12. – P. 1805–1812.

377. Peyrin-Biroulet L. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease : a meta-analysis / L. Peyrin-Biroulet, P. Deltenre,S. Ardizzone [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. –Vol. 104, № 8. – P. 2089–2096.

378. Peyrin-Biroulet L. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases : Current and Future Directions / L. Peyrin-Biroulet, J. Panés, W. J. Sandborn [et al.] // Clinical Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 348–354.

379. Peyrin-Biroulet L. IBD serological panels : facts and perspectives / L. Peyrin-Biroulet, A. Standaert-Vitse, J. Branche [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 1561–1566.

380. Peyrin-Biroulet L. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease / L. Peyrin-Biroulet, A. Oussalah, N. Williet [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 930–936.

381. Peyrin-Biroulet L. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn’s disease in population-based cohorts / L. Peyrin-Biroulet, E. V. Loftus, J. F. Colombel [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 471–478.

382. Peyrin-Biroulet L. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease / L. Peyrin-Biroulet, F. Gonzalez, L. Dubuquoy [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 78–85.

383. Peyrin-Biroulet L. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) : determining therapeutic goals for Treat-to-Target / L. Peyrin-Biroulet, W. Sandborn, B. E. Sands [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110, № 9. – P. 1324–1338.

384. Peyrin-Biroulet L. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004) / L. Peyrin-Biroulet, W. S.

Harmsen, W. J. Tremaine [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107, № 11. – P. 1693–1701.

385. Peyrin-Biroulet L. The natural history of adult Crohn’s disease in population-based cohorts / L. Peyrin-Biroulet, E. V. Loftus, J. F. Colombel, W. J. Sandborn // Amer. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 2. – P. 289–297.

386. Picco M. F. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn’s disease / M. F. Picco, T. M. Bayless // Amer. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 2. – P. 363–368.

387. Pierik M. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel diseases / M. Pierik, S. Joossens, K. van Steen [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 1–8.

388. Pimentel M. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis / M. Pimentel, M. Chang, E. J. Chow [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, № 12. – P. 3458–3462.

389. Pittock S. The oral cavity in Crohn’s disease / S. Pittock, B. Drumm, P. Fleming [et al.] // J. Pediatr. – 2001. – Vol. 138, № 5. – P. 767–771.

390. Plauth M. Oral manifestations of Crohn's disease : an analysis of 79 cases / M. Plauth, H. Jenss, J. Meyle // J. Clin. Gastroenterol. – 1991. –Vol. 13, № 1. – P. 29–37.

391. Pons Beltrán V. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn’s disease : a new indication for capsule endoscopy? / V. Pons Beltrán, P. Nos, G. Bastida [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 533–540.

392. Poullis A. P. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders / A. P. Poullis, S. Zar, K. K. Sundaram [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 409–412.

393. Prager M. The JAK2 variant rs10758669 in Crohn’s disease : altering the intestinal barrier as one mechanism of action / M. Prager, J. Büttner, V. Haas [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 565–573.

394. Prelipcean C.C. What is the impact of age on adult patients with inflammatory bowel disease? / C. C. Prelipcean, C. Mihai, P. Gogalniceanu, B. Mihai // Clujul. Med. – 2013. – Vol. 86, № 1. – P. 3–9.

395. Prideaux L. Serological antibodies in inflammatory bowel disease : a systematic Review / L. Prideaux, P. de Cruz, S. C. Ng, M. A. Kamm [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 1340–1355.

396. Punwani S. Mural inflammation in Crohn disease : location-matched histologic validation of MR imaging features / S. Punwani, M. Rodriguez-Justo, A. Bainbridge [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 252, № 3. – P. 712–720.

397. Quencer K. B. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn’s disease : prospective evaluation of MR-E and CT-E / K. B. Quencer, K. Nimkin, M. Mino-Kenudson [et al.] // Abdom. Imaging. – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 705–713.

398. Ram R. Magnetic resonance enterography : A stepwise interpretation approach and role of imaging in management of adult Crohn's disease / R. Ram, D. Sarver, T. Pandey [et al.] // Indian J. Radiol. Imaging. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 173–184.

399. Ramadas A. V. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003) : a study of changes in medical treatment and surgical resection rates / A. V. Ramadas, S. Gunesh, G. A. Thomas [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 1200–1206.

400. Ramos A. IBD-related work disability in the community : Prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study / A. Ramos, X. Calvet, B. Sicilia [et al.] // United European Gastroenterol. J. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 335–342.

401. Ramzan N. N. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease / N. N. Ramzan, J. A. Leighton, R. I. Heigh, M. S. Shapiro // Inflamm. Bowel Dis. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 168–173.

402. Read S. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+) CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation / S. Read, V. Malmström, F. Powrie // J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 192, № 2. – P. 295–302.

403. Reese G. E. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease / G. E. Reese, V. A. Constantinides, C. Simillis [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 10. – P. 2410–2422.

404. Reese G. E. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease : a meta-analysis of observational studies / G. E. Reese, T. Nanidis, C. Borysiewicz [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2008. – Vol. 23, № 12. – P. 1213–1221.

405. Regueiro M. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection / M. Regueiro, W. Schraut, L. Baidoo [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 441–450.

406. Reinisch W. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease : a post-hoc analysis from ACCENT I / W. Reinisch, Y. Wang, B. J. Oddens [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 568–576.

407. Reinisch W. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease / W. Reinisch, J. F. Colombel, W. J. Sandborn [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 539–547.

408. Renda M. C. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in the Sicilian population / M. C. Renda, M. Cottone // Amer. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 248–249.

409. Rheenen P. F., van. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease : diagnostic meta-analysis / P. F. van Rheenen, E. van de Vijver, V. Fidler // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. c3369.

410. Ricanek P. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers / P. Ricanek, S. Brackmann, G. Perminow [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46, № 9. – P. 1081–1091.

411. Rieder F. Circulating antibodies against bacterial wall products : are there arguments for early immunosuppression? / F. Rieder, S. Kugathasan // Dig. Dis. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 55–66.

412. Rieder F. Crohn’s disease complicated by strictures : a systematic review / F. Rieder, E. M. Zimmermann, F. H. Remzi [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 1072–1084.

413. Rieder F. European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn’s Disease / F. Rieder, G. Latella, F. Magro [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. 873–875.

414. Rieder F. Predictors of fibrostenotic Crohn’s disease / F. Rieder, I. C. Lawrance, A. Leite [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 2000–2007.

415. Rieder F. Results of the 4th Scientific Workshop of the ECCO [Group II] : markers of intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease / F. Rieder, J. R. de Bruyn, P. Bao Tung [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. 1166–1178.

416. Rieder F. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn’s disease behavior : a cohort study / F. Rieder, S. Schleder, A. Wolf [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 1367–1375.

417. Rieder F. Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease / F. Rieder, G. Latella, F. Magro [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2016. – Vol. 10, № 8. – P. 873–885.

418. Riis L. Intra- and interobserver variation in the use of the Vienna classification of Crohn's disease / L. Riis, P. Munkholm, V. Binder [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2005. – Vol. 11, № 7. – P. 657–661.

419. Rimola J. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn’s disease lesions by magnetic resonance imaging / J. Rimola, N. Planell, S. Rodriguez [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110, № 3. – P. 432–440.

420. Rimola J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease / J. Rimola, S. Rodriguez, O. García-Bosch [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 8. – P. 1113–1120.

421. Rimola J. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease : validation of parameters of severity and quantitative index of activity / J. Rimola, I. Ordas, S. Rodriguez [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 1759–1768.

422. Rioux J. D. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis / J. D. Rioux, R. J. Xavier, K. D. Taylor [et al.] // Nat. Genet. – 2007. – Vol. 39, № 5. – P. 596–604.

423. Ripolles T. Crohn disease : correlation of findings at contrast enhanced US with severity at endoscopy / T. Ripolles, M. J. Martinez, J. M. Paredes [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 253, № 1. – P. 241–248.

424. Ripolles T. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for haracterization of intestinal inflammation in Crohn’s disease : a comparison with surgical histopathology analysis / T. Ripolles, N. Rausell, J. M. Paredes [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 120–128.

425. Rodriguez-Bores L. Novel genetic markers in inflammatory bowel disease / L. Rodriguez-Bores, G. C. Fonseca, M. A. Villeda, J. K. Yamamoto-Furusho // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 42. – P. 5560–5570.

426. Romberg-Camps M. J. Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991–2002 : Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms / M. J. Romberg-Camps, M. A. Hesselink van de Kruijs, L. J. Schouten [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 115–124.

427. Romberg-Camps M. J. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease / M. J. Romberg-Camps, P. C. Dagnelie, A. D. Kester [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 2. – P. 371–383.

428. Rosenberg H. F. Eosinophils : changing perspectives in health and disease / H. F. Rosenberg, K. D. Dyer, P. S. Foster // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 9–22.

429. Roseth A. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease / A. Roseth, P. Schmidt, M. Fagerhol // Scand J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34, № 1. – P. 50–54.

430. Ross J. R. Cicatrizing enteritis, colitis and gastritis, a case report / J. R. Ross // Gastroenterology. – 1949. – Vol. 13, № 14. – P. 344–350.

431. Rubio C. A. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn’s colitis / C. A.

Rubio, A. Orrego, G. Nesi, Y. Finkel // J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 60, № 11. – P. 1268–1272.

432. Ruemmele F. M. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease / F. M. Ruemmele, S. R. Targan, G. Levy [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, № 4. – P. 822–829.

433. Rutgeerts P. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn’s disease : data from the EXTEND trial / P. Rutgeerts, G. van Assche, W. J. Sandborn [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, № 5. – P. 1102–1111.

434. Rutgeerts P. Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease / P. Rutgeerts, K. Geboes, G. Vantrappen [et al.] // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99, № 4. – P. 956–963.

435. Ryan J. D. Predicting complicated Crohn's disease and surgery : phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort / J. D. Ryan, M. S. Silverberg, W. Xu [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 3. – P. 274–283.

436. Sachar D. B. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity : opposite trends in ileitis versus colitis / D. B. Sachar, N. E. Luppescu, C. Bodian [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 12, № 6. – P. 643–646.

437. Salkic N. N. NOD2/CARD15 mutations in Polish and Bosnian populations with and without Crohn's disease : prevalence and genotype-phenotype analysis / N. N. Salkic, G. Adler, I. Zawada [et al.] // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 67–72.

438. Sambrook J. Molecular cloning : a laboratory manual / J. Sambrook, E. P. Fritsch, T. Maniatis. – N.-Y. : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. – 1888 p.

439. Samimi R. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease : a retrospective study / R. Samimi, M. H. Flasar, S. Kavic [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 1187–1194.

440. Samuel S. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn’s disease can lead to negative results from ileocolonoscopy / S. Samuel, D. H. Bruining, E. V. Loftus, jr. [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, № 11. – P. 1253–1259.

441. Sandborn W. J. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases / W. J. Sandborn, S. Hanauer, G. van Assche [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 927–935.

442. Sands B. E. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease / B. E. Sands // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 149, № 5. – P. 1275–1285.

443. Sands B. E. From symptom to diagnosis : clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation / B. E. Sands // Gastroenterol. – 2004. – Vol. 126, № 6. – P. 1518–1532.

444. Sands B. E. Risk of early surgery for Crohn's disease : implications for early treatment strategies / B. E. Sands, J. E. Arsenault, M. J. Rosen [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 12. – P. 2712–2718.

445. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease : controversies, consensus, and implications / J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, J. F. Colombel // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 6. – P. 749–753.

446. Sauter B. Monitoring disease activity and progression in Crohn's disease : A Swiss perspective on the IBD ahead 'optimised monitoring' recommendations / B. Sauter, C. Beglinger, M. Girardin [et al.] // Digestion. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 299–309.

447. Schaik F. D., van. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis / F. D. van Schaik, B. Oldenburg, A. R. Hart [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 683–688.

448. Schill G. Assessment of disease behavior in patients with Crohn's disease by MR enterography / G. Schill, I. Iesalnieks, M. Haimerl [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 983–990.

449. Schnitzler F. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn’s disease / F. Schnitzler, H. Fidder, M. Ferrante [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1295–1301.

450. Schnitzler F. The NOD2 p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the FOXO3A intron variant rs12212067 / F. Schnitzler, M. Friedrich, C. Wolf [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e108503.

451. Schoepfer A. M. Diagnostic delay in Crohn’s disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate / A. M. Schoepfer, M. A. Dehlavi, N. Fournier [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 11. – P. 1744–1753.

452. Schoepfer A. M. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn’s disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI / A. M. Schoepfer, C. Beglinger, A. Straumann [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 162–169.

453. Schoepfer A. M. Monitoring inflammatory bowel disease activity : clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers / A. M. Schoepfer, S. Vavricka, N. Zahnd-Straumann [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 412–418.

454. Schreiber S. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial : increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease / S. Schreiber, W. Reinisch, J. F. Colombel [et al.] // J. Crohns and Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 213–221.

455. Schwartz D. A. The natural history of fistulizing Crohn’s disease in Olmsted County, Minnesota / D. A. Schwartz, E. V. Loftus, W. J. Tremaine [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122, № 4. – P. 875–880.

456. Seksik P. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease / P. Seksik, I. Nion-Larmurier, H. Sokol [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 734–741.

457. Seo N. MR enterography for the Evaluation of Small-Bowel Inflammation in Crohn Disease by Using Diffusion-weighted Imaging without Intravenous Contrast Material : A Prospective Noninferiority Study / N. Seo, S. H. Park, K. J. Kim [et al.] // Radiology. – 2016. – Vol. 278, № 3. – P. 762–772.

458. Shenoy-Bhangle A. S. Value of diffusion-weighted imaging when added to magnetic resonance enterographic evaluation of Crohn disease in children / A. S. Shenoy-Bhangle, K. Nimkin, T. Aranson, M. S. Gee // Pediatr. Radiol. – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 34–42.

459. Shental O. Positive histological inflammatory margins are associated with increased risk for intra-abdominal septic complications in patients undergoing ileocolic resection for Crohn's disease / O. Shental, H. Tulchinsky, R. Greenberg [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 1125–1130.

460. Siddiki H. A. Prospective comparison of state-of-the-art MRenterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease / H. A. Siddiki, J. L. Fidler, J. G. Fletcher [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 193, № 1. – P. 113–121.

461. Siegel C. A. A validated web-based tool to display individualised Crohn's disease predicted outcomes based on clinical, serologic and genetic variables / C. A. Siegel, H. Horton, L. S. Siegel [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 43, № 2. – P. 262–271.

462. Siegel C. A. Real-time tool to display the predicted disease course and treatment response for children with Crohn's disease / C. A. Siegel, L. S. Siegel, J. S. Hyams [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 30–38.

463. Silverberg M. S. Diagnostic misclassification reduces the ability to detect linkage in inflammatory bowel disease genetic studies / M. S. Silverberg, M. J. Daly, D. N. Moskovitz [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 773–776.

464. Silverberg M. S. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M. S. Silverberg, J. Satsangi,T. Ahmad [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, suppl A. – P. 5–36.

465. Simpson P. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease / P. Simpson, K. A. Papadakis // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 1287–1297.

466. Sinha R. Diagnostic accuracy of high-resolution MR enterography in Crohn's disease : Comparison with surgical and pathological specimen / R. Sinha, P. Murphy, S. Sanders [et al.] // Clin. Radiol. – 2013. – Vol. 68, № 9. – P. 917–927.

467. Sinha R. MR enterography of Crohn disease : part 1, rationale, technique, and pitfalls / R. Sinha, R. Verma, S. Verma [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 197, № 1. – P. 76–79.

468. Sinha R. MR enterography of Crohn disease : part 2, imaging and pathologic findings / R. Sinha, R. Verma, S.Verma [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 197, № 1. – P. 80–85.

469. Sinha R. Utility of high-resolution MR imaging in showing transmural pathologic changes in Crohn disease / R. Sinha, P. Rajiah, P. Murphy [et al.] // Radio Graphics. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 1847–1867.

470. Sipponen T. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn’s disease and histological findings / T. Sipponen, P. Karkkainen, E. Savilahti [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 28, № 10. – P. 1221–1229.

471. Sipponen T. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin : correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings / T. Sipponen, E. Savilahti, K. L. Kolho [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 40–46.

472. Sipponen T. Endoscopic evaluation of Crohn’s disease activity : comparison of the CDEIS and the SES-CD / T. Sipponen, H. Nuutinen, U. Turunen, M. Färkkilä // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol.16, № 12. – P. 2131–2136.

473. Sipponen T. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn’s disease treatment / T. Sipponen, C. G. Björkesten, M. Färkkilä [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 325–331.

474. Solberg I. C. Clinical course in Crohn's disease : results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study / I. C. Solberg, M. H. Vatn, O. Hoie [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5, № 12. – P. 1430–1438.

475. Solem C. A. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease / C. A. Solem, E. V. Loftus, jr., W. J. Tremaine [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2005. – Vol. 11, № 8. – P. 707–712.

476. Solem C. A. Small-bowel imaging in Crohn's disease : a prospective, blinded, 4-way comparison trial / C. A. Solem, E. V. Loftus, jr., J. G. Fletcher [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2008. – Vol. 68, № 2. – P. 255–266.

477. Sostegni R. Review article : Crohn's disease ; monitoring disease activity / R. Sostegni, M. Daperno, N. Scaglione [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17, suppl. 2. – P. 7–11.

478. Souza H. S., de. Immunopathogenesis of IBD : current state of the art / H. S. de Souza, C. Fiocchi // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 13–27.

479. Stallmach A. Increased collagen type III synthesis by fibroblasts isolated from strictures of patients with Crohn's disease / A. Stallmach, D. Schuppan, H. H. Riese [et al.] // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102, № 6. – P. 1920–1929.

480. Steinhart A. H. Reliability of a Crohn's disease clinical classification scheme based on disease behavior / A.H. Steinhart, N. Girgrah, R. S. McLeod // Inflamm. Bowel Dis. – 1998. – Vol. 4, № 3. – P. 228–234.

481. Su C. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease / C. Su, G. R. Lichtenstein, K. Krok [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, № 5. – P. 1257–1269.

482. Sutherland L. R. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease / L. R. Sutherland, S. Ramcharan, H. Bryant, G. Fick // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98, № 5, Pt. 1. – P. 1123–1128.

483. Sventoraityte J. NOD2, IL23R and ATG16L1 polymorphisms in Lithuanian patients with inflammatory bowel disease / J. Sventoraityte, A. Zvirbliene, A. Franke [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 359–364.

484. Szamosi T. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis / T. Szamosi, J. Banai, L. Lakatos [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22, № 7. – P. 872–879.

485. Tarrant K. M. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype / K. M. Tarrant, M. L. Barclay, C. M. Frampton, R. B. Gearry // Amer. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 12. – P. 3082–3093.

486. Teml A. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease : clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing / A. Teml, E. Schaeffeler, K. R. Herrlinger [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 187–208.

487. Testa A. Role of diffusion-weighted imaging in MRI-enterography for the evaluation of surgical risk in patients with Crohn's disease / A. Testa, A. Rispo, P. Mainenti [et al.] // J. Crohn's Colitis. – 2016. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 122–149.

488. Thia K. T. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort / K. T. Thia, W. J. Sandborn W. S. Harmsen [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, № 4. – P. 1147–1155.

489. Thia K. T. Short CDAI : development and validation of a shortened and simplified Crohn's disease activity index / K. T. Thia, W. A. Faubion, jr., E. V. Loftus, jr. [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 105–111.

490. Thomas D. W. Screening laboratory tests for Crohn's disease / D. W. Thomas, F. R. Sinatra // West J. Med. – 1989. – Vol. 150, № 2. – P. 163–164.

491. Tibble J. A. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J. A. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, № 1. – P. 15–22.

492. Tielbeek J. A. Evaluation of conventional, dynamic contrast enhanced and diffusion weighted MRI for quantitative Crohn’s disease assessment with histopathology of surgical specimens / J. A.Tielbeek, M. L. Ziech, Z. Li [et al.] // Eur. Radiol. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 619–629.

493. Tinè F. Meta-analysis : remission and response from control arms of randomized trials of biological therapies for active luminal Crohn’s disease / F. Tinè, F. Rossi, A. Sferrazza [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27, № 12. – P. 1210–1223.

494. Tobin M. V. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease / M. V. Tobin, R. F. Logan, M. J. Langman [et al.] // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 93, № 2. – P. 316–321.

495. Tolan D. J. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease / D. J. Tolan, R. Greenhalgh, I. A. Zealley [et al.] // Radiographics. – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 367–384.

496. Török H. P. Epistasis between Toll-like receptor-9 polymorphisms and variants in NOD2 and IL23R modulates susceptibility to Crohn’s disease / H. P. Török, J. Glas, I. Endres [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 7. – P. 1723–1733.

497. Torres J. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases / J. Torres, F. Caprioli, K. H. Katsanos [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. 1385–1394.

498. Travassos L. H. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry / L. H. Travassos, L. A. M. Carneiro, M. Ramjeet [et al.] // Nat. Immunol. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 55–62.

499. Travis S. P. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management / S. P. Travis, E. F. Stange, M. Lémann [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, Suppl. 1. – P. i16–i35.

500. 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. V. Loftus, jr., D. K. Freese [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. –Vol. 12, № 12. – P. 1093–1100.

501. Vasiliauskas E. A. Marker antibody expression stratifies Crohn’s disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical charac-

teristics / E. A. Vasiliauskas, L. Y. Kam, L. Karp [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 487–496.

502. Vasiliauskas E. A. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn’s disease define a clinical subgroup / E. A. Vasiliauskas, S. E. Plevy, C. J. Landers [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, № 6. – P. 1810–1819.

503. Vatn M. H. Natural history and complications of IBD / M. H. Vatn // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 481–487.

504. Vavricka S. R. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort / S. R. Vavricka, L. Brun, P. Ballabeni [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 1. – P. 110–119.

505. Vavricka S. R. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease / S. R.Vavricka, S. M. Spigaglia, G. Rogler [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 496–505.

506. Vermeire S. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity / S. Vermeire, S. Schreiber, W. J. Sandborn [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 357–363.

507. Vermeire S. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease / S. Vermeire, G. van Assche, P. Rutgeerts // Inflamm. Bowel Dis. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 661–665.

508. Vermeire S. Laboratory markers in IBD : useful, magic, or unnecessary toys? / S. Vermeire, G. van Assche, P. Rutgeerts // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 3. – P. 426–431.

509. Vermeire S. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease / S. Vermeire, E. Louis, P. Rutgeerts [et al.] // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 123, № 1. – P. 106–111.

510. Vermeire S. Review article : genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease / S. Vermeire // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 2–10.

511. Villanacci V. Histological healing in inflammatory bowel disease : a still unfulfilled promise / V. Villanacci, E. Antonelli, K. Geboes [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 7. – P. 968–978.

512. Villanacci V. Non-IBD colitides : clinically useful histopathological clues / V. Villanacci, S. Manenti, E. Antonelli [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2011. – Vol. 103, № 7. – P. 366–372.

513. Vlam K., de. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease : prevalence and HLA association / K. de Vlam, H. Mielants, C. Cuvelier [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, № 12. – P. 2860–2865.

514. Voudoukis E. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease / E. Voudoukis, K. Karmiris, P. Oustamanolakis [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 25, № 10. – P. 1212–1216.

515. Wang J. P. Risk factors of operation and reoperation in patients with Crohn disease / J. P. Wang, M. X. Huang, L. Yin [et al.] // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 10, №3. – P. 208–211.

516. Warren B. F. Classic pathology of ulcerative and Crohn's colitis / B. F. Warren // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38, № 5, Suppl 1. – P. S33–S35.

517. Weersma R. K. Confirmation of multiple Crohn’s disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort / R. K. Weersma, P. C. Stokkers, I. Cleynen [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 3. – P. 630–638.

518. Wells C. Ulcerative colitis and Crohn's disease / C. Wells // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1952. – Vol. 11, № 2. – P. 105–120.

519. Wilson A. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease : a systematic review of the literature / A. Wilson, E. Reyes, J. Ofman // Amer. J. Med. – 2004. – Vol. 116, Suppl. 7A. – P. 44S–49S.

520. Wilson J. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia : a prospective population-based Australian incidence study / J. Wilson, R. Knight, A. Catto-Smith [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16, № 9. – P. 1550–1556.

521. Wolters F. L. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn’s disease / F. L. Wolters, M. G. Russel, J. Sijbrandij [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 8. – P. 1124–1130.

522. Wright J. P. A simple clinical index of Crohn's disease activity – the Cape Town index / J. P. Wright, I. N. Marks, A. Parfitt // S. Afr. Med. J. – 1985. – Vol. 68, № 7. – P. 502–503.

523. Xie C. A meta-analysis on the association between three promoter variants of TNF-α and Crohn's disease / C. Xie, X. F. Liu, M. S. Yang // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 1575–1583.

524. Xiong Y. Serum antibodies to microbial antigens for Crohn’s disease progression : a meta-analysis / Y. Xiong, G. Z. Wang, J. Q. Zhou [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 26, № 7. – P. 733–742.

525. Yang S. K. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005 : a KASID study / S. K. Yang, S. Yun, J. H. Kim [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 542–549.

526. Yu A. P. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries : a systematic review / A. P. Yu, L. A. Cabanilla, E. Q. Wu [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 319–328.

527. Zabana Y. Does active smoking really influence the course of Crohn's disease? A retrospective observational study / Y. Zabana, E. Garcia-Planella, M. van Domselaar [et al.] // J. Crohn’s Colitis. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 280–285.

528. Zallot C. Deep remission in inflammatory bowel disease : looking beyond symptoms / C. Zallot, L. Peyrin-Biroulet // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 315.

529. Zappa M. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis / M. Zappa, C. Stefanescu, D. Cazals-Hatem [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 984–993.

530. Zhang Z. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn’s disease : a meta-analysis / Z. Zhang, C. Li, C. Lv [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2012. – Vol. 57, № 11. – P. 2944–2954.

531. Ziech M. L. Retrospective comparison of magnetic resonance imaging features and histopathology in Crohn's disease patients / M. L. Ziech, S. Bipat, J. J. Roelofs [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2011. – Vol. 80, № 3. – P. e299–e305.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рисунок 3.1. Зависимость сроков установления диагноза от возраста появления симптомов.

Рисунок 3.2. Частота воспалительной и осложненных форм БК в зависимости от возраста дебюта заболевания.

Рисунок 3.3. Зависимость частоты встречаемости тромбоцитоза от формы БК при постановке диагноза.

Рисунок 3.4. Содержание тромбоцитов более 420×10^9/л и частота развития осложненных форм по завершении наблюдения.

Рисунок 3.5. Хирургическое лечение в ходе наблюдения в зависимости от содержания тромбоцитов при постановке диагноза.

Рисунок 3.6. Содержание СРП при постановке диагноза и назначение иммуносупрессоров в ходе наблюдения.

Рисунок 3.7. Балльная оценка индекса Харви — Брэдшоу и содержание ФК.

Рисунок 3.8. Более высокое содержание кальпротектина при 1-м визите и назначение анти-ФНО-α-препаратов при 3-м и 4-м визитах.

Рисунок 3.9. ASCA-IgG-позитивность и частота формирования осложненных форм БК при 4-м визите пациентов.

Рисунок 3.10. Полиморфизм Leu3020finsC и потребность в анти-ФНО-α-препаратах при 3-м и 4-м визитах.

Рисунок 3.11. Частота перехода в осложненные формы БК по завершении 5-летнего наблюдения у больных с полиморфизмом генов ATG16L1.

Рисунок 3.12. Частота прогрессирования БК у больных с полиморфизмом генов NOD2/CARD15 (Leu3020finsC) и ATG16L1 (841*A/G).

Рисунок 3.13. Эпителиоидно-клеточная гранулема.

Рисунок 3.14. Обнаружение гранулем при установлении диагноза и частота клинического ухудшения при 2-м визите.

Рисунок 3.15. Афтозные язвы вытянутой формы с венчиком гиперемии на фоне неизмененной слизистой оболочки ободочной кишки.

Рисунок 3.16. Поверхностные полигональные язвы на слизистой оболочке ободочной кишки.

Рисунок 3.17. Глубокие щелевидные язвы на слизистой оболочке ободочной кишки.

Рисунок 3.18. Верификация глубоких язв при установлении диагноза и потребность в назначении анти-ФНО-α-препаратов при 2-м визите.

Рисунок 3.19. Стриктура ободочной кишки, непроходимая для колоноскопа.

Рисунок 3.20. Стриктура ободочной кишки, непроходимая для колоноскопа.

Рисунок 3.21. Изъязвления слизистой оболочки ободочной кишки по типу «булыжной мостовой».

Рисунок 3.22. Псевдополипы в толстой кишке.

Рисунок 3.23. Псевдополипы на фоне изъязвлений слизистой оболочки ободочной кишки по типу «булыжной мостовой», стриктура ободочной кишки, проходимая для колоноскопа.

Рисунок 3.24. Звездчатый рубец на месте предшествовавшей глубокой язвы.

Рисунок 3.25. Связь абсолютного значения SES-CD и значений лабораторных маркеров.

Рисунок 3.26. Значение SES-CD при постановке диагноза и стероидозависимость в ходе 5-летнего наблюдения.

Рисунок 3.27. Хирургическое лечение в ходе наблюдения в зависимости от воспалительных изменений брыжейки и паракишечной клетчатки при установлении диагноза.

Рисунок 3.28. Оперативное лечение в ходе наблюдения при обнаружении в брюшной полости воспалительного инфильтрата или абсцесса по данным КТ или МРТ при установлении диагноза.

Рисунок 3.29. Зависимость осложненной формы БК от толщины стенки кишки по данным МРЭ.

Рисунок 3.30. Значение суммарного индекса MaRIA в зависимости от локализации БК.

Рисунок 3.31. Связь индекса MaRIA и балльной оценки индекса SES-CD.

Рисунок 3.32. На МР-энтерограмме отмечается ровный наружный контур, воспаление стенки терминального отдела подвздошной кишки, отсутствие признаков фиброза.

Рисунок 3.33. МРЭ-признаки стриктурирующего компонента формы B2B3 на Т2-ВИ.

Рисунок 3.34. МРЭ-признаки пенетрирующего компонента формы B2B3.

Рисунок 3.35. Значение индекса SES-CD и назначаемое лечение при постановке диагноза.

Рисунок 3.36. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при постановке диагноза.

Рисунок 3.37. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при 2-м визите.

Рисунок 3.38. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при 3-м визите.

Рисунок 3.39. Назначение системных стероидов при 3-м визите в зависимости от назначения тиопуринов при 2-м визите.

Рисунок 3.40. Назначение системных стероидов при 3-м визите и прогрессирование БК.

Рисунок 3.41. Прогрессирование БК при 4-м визите в зависимости от повторного назначения системных стероидов при 3-м визите.

Рисунок 3.42. Форма БК при постановке диагноза и назначение поддерживающей анти-ФНО-α-терапии при 3-м визите.

Рисунок 3.43. Назначение системных стероидов при 1-м и 2-м визитах и потребность в назначении анти-ФНО-α при 3-м визите.

Рисунок 3.44. Назначение анти-ФНО-терапии при 3-м визите в зависимости от назначения иммуносупрессоров при 1-м и 2-м визитах.

Рисунок 3.45. Распределение больных в соответствии с базисной терапией при 4-м визите.

Рисунок 3.46. Хирургическое лечение за весь период наблюдения и потребность в назначении иммуносупрессоров при 4-м визите.

Рисунок 3.47. Частота назначения анти-ФНО-α-препаратов в качестве альтернативы хирургического лечения.

Рисунок 3.48. Характеристика модели клинико-эндоскопической ремиссии по завершении 5-летнего наблюдения.

Рисунок 3.49. Характеристика модели клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в анти-ФНО-α-препаратах.

Рисунок 3.50. Характеристика модели клинико-эндоскопического ухудшения с потребностью в хирургическом лечении.

Рисунок 3.51. Прогрессирование БК — переход клинических форм в течение 5-летнего периода наблюдения.

Рисунок 3.52. Частота хирургического вмешательства при 4-м визите у больных с прогрессированием БК по завершении наблюдения.

Рисунок 3.53. Хирургические вмешательства за весь период наблюдения у больных с прогрессированием формы БК по завершении наблюдения.

Рисунок 3.54. Характеристика модели прогрессирования БК в ходе 5-летнего наблюдения.

Рисунок 3.55. Больные, избежавшие операций, в зависимости от локализации БК.

Рисунок 3.56. Эндоскопический индекс тяжести (SES CD) БК как фактор риска оперативных вмешательств.

Рисунок 3.57. МРЭ-индекс MaRIA при установлении диагноза и потребность в хирургическом лечении.

Рисунок 3.58. ROC-кривая (или операционная характеристика модели) для модели краткосрочного прогноза потребности в хирургической резекции кишки в течение года после установления диагноза.

Рисунок 3.59. Клинические особенности формы B2B3 в анамнезе и при установлении диагноза.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Признаки, использованные при проведении множественного логистического регрессионного анализа. Кодировка качественных и количественных переменных

№ п/п	Переменная	Кодировка
1	Пол	0 — женский, 1 — мужской
2	Возраст на дебют заболевания (появление симптомов) (абс.)	Лет
3	Возраст в группе оперированных и не оперированных	0 — До 26 лет, 1—старше 26 лет
4	Возраст при установлении диагноза (абс.)	Лет
5	Сроки постановки диагноза (абс.)	Лет
Данные анамнеза		
6	Место проживания	1 — город; 2 ± село
7	Семейный статус	1 проживает один, 2 проживает не один, 3 не известно
8	Наследственность по воспалительным заболеваниям кишечника	1 — не отягощена, 2 — заболевание у матери, 3 — заболевание у отца, 4 — заболевание у брата или сестры, 5 — заболевание у родственников по линии матери, 6 — заболевание у родственников по линии отца
9	Работающий	1 — да, 2 — нет
10	Инвалид по болезни Крона	1 — да, 2 — нет
11	Статус курильщика	1 — никогда не курил, 2 — курил ранее (к моменту 1-го визита или в ходе наблюдения, 3 — курит (на момент визита)
12	Где и кем поставлен диагноз	1 — специалист ВЗК ГКБ №31, 2 — другой специалист ВЗК в больнице, 3 — другой специалист ВЗК амбулаторно, 4 — врач-гастроэнтеролог поликлиники, 5 — врач-гастроэнтеролог стационара, 6 — другой специалист, 7 — педиатр

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
13	Метод установления диагноза	1 — клинико-анамнестический, 2 — эндоскопический, 3 — гистологический, 4 — рентгенологический, 5 — МР-энтерография, 6 — КТ или МРТ, 7 — операция
Симптоматика в анамнезе		
14	Абдоминальные боли	0— нет, 1 — да
15	Похудение	0— нет, 1 — да
16	Диарея	0— нет, 1 — да
17	Задержка стула	0— нет, 1 — да
18	Чередование диареи и запора	0— нет, 1 — да
19	Затрудненное опорожнение кишечника	0— нет, 1 — да
20	Ощущение неполного опорожнения кишечника	0— нет, 1 — да
21	Боли или дискомфорт в прямой кишке	0— нет, 1 — да
22	Императивность позывов	0— нет, 1 — да
23	Ложные позывы	0— нет, 1 — да
24	Примесь слизи в кале	0— нет, 1 — да
25	Примесь крови в кале	0— нет, 1 — да
26	Диспепсия (тошнота, снижение аппетита)	0— нет, 1 — да
27	Рвота	0— нет, 1 — да
28	Повышение температуры тела	0— нет, 1 — да
29	Гипотермия	0— нет, 1 — да
30	Ночная потливость	0— нет, 1 — да
31	Общая слабость	0— нет, 1 — да
32	Аноректальные операции в анамнезе	0— нет, 1 — да
33	Эпизоды кишечной колики	0— нет, 1 — да
34	Указания на эпизоды кишечной непроходимости	0— нет, 1 — да
35	Аппендэктомия	0— нет, 1 — да
36	Образование свищей (любых)	0— нет, 1 — да
37	Парапроктиты без оперативного вмешательства	0— нет, 1 — да
38	Анальные трещины	0— нет, 1 — да
39	Анемия	0— нет, 1 — да
40	Повышенная СОЭ	0— нет, 1 — да
41	Лейкоцитоз	0— нет, 1 — да
42	Тромбоцитоз	0— нет, 1 — да
43	Повышение содержанияя СРП	0— нет, 1 — да
Внекишечные проявления		
44	Кожные проявления	0— нет, 1 — да
45	Артропатия (I и II типа)	0— нет, 1 — да
46	Спондилоартрит	0— нет, 1 — да
47	Сакроилеит	0— нет, 1 — да
48	Гепато-билиарные	0— нет, 1 — да
49	Глазные	0— нет, 1 — да

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
50	Полость рта	0— нет, 1 — да
Сопутствующие заболевания		
51	Псориаз	0— нет, 1 — да
52	Ревматологические (ревматоидный артрит, спондилоартрит, сакроилеит)	0— нет, 1 — да
53	Хронический панкреатит	0— нет, 1 — да
54	Другие	0— нет, 1 — да
Базисная терапия в анамнезе по поводу предполагаемого язвенного колита		
55	Системные стероиды	0— нет, 1 — да
56	Топические стероиды	0— нет, 1 — да
57	Месалазин перорально	0— нет, 1 — да
58	Месалазин ректально	0— нет, 1 — да
59	Тиопурины	0— нет, 1 — да
Фенотипическая характеристика болезни Крона (Монреальская классификация)		
60	Форма болезни Крона	1— воспалительная B1, 2— стриктурирующая B2, 3— пенетрирующая B3, 4— пенетрирующая со стриктурой B2B3
Локализация болезни Крона		
61	Терминальный илеит L1	0— нет, 1 — да
62	Колит L2	0— нет, 1 — да
63	Илеоколит L3	0— нет, 1 — да
64	Поражение верхнего отдела ЖКТ	0— нет, 1 — да
65	Перианальная р	0— нет, 1 — да
66	Характер дебюта заболевания	1— постепенное, 2 — фульминантное
Симптоматика при включении в исследование		
67	Боли	0— нет, 1 — да
68	Похудение	0— нет, 1 — да
69	Диарея	0— нет, 1 — да
70	Запор	0— нет, 1 — да
71	Чередование поносов и запоров	0— нет, 1 — да
72	Затрудненная дефекация	0— нет, 1 — да
73	Ощущение неполного опорожнения кишечника	0— нет, 1 — да
74	Императивность позывов	0— нет, 1 — да
75	Примесь слизи в кале	0— нет, 1 — да
76	Примесь крови в кале	0— нет, 1 — да
77	Диспепсия	0— нет, 1 — да
78	Рвота	0— нет, 1 — да
79	Повышение температуры тела	0— нет, 1 — да
80	Гипотермия	0— нет, 1 — да
81	Ночная потливость	0— нет, 1 — да
82	Общая слабость	0— нет, 1 — да
83	Ложные позывы	0— нет, 1 — да
84	Боли или дискомфорт в прямой кишке	0— нет, 1 — да

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
Симптоматика по данным физикального и инструментального исследования		
85	Пальпируемый инфильтрат в брюшной полопсти	0— нет, 1 — да
86	Масса тела	абс., кг
87	Похудение	абс., кг
88	Образование свищей (любых)	0— нет, 1 — да
89	Парапроктит	0— нет, 1 — да
90	Анальная трещина	0— нет, 1 — да
91	Нодозная эритема	0— нет, 1 — да
92	Гангренозная пиодермия	0— нет, 1 — да
93	Желчнокаменная болезнь	0— нет, 1 — да
94	Увеит или иридоциклит	0— нет, 1 — да
95	Периферическая артралгия или артрит	0— нет, 1 — да
96	Сакроилеит	0— нет, 1 — да
97	Спондилоартрит	0— нет, 1 — да
98	Афтозный стоматит	0— нет, 1 — да
Лабораторные показатели		
99	Содержание гемоглобина (абс.)	г/л
100	Гематокритное число	отн. ед.
101	Содержание лейкоцитов	абс. в 1 л
102	Палочкоядерные лейкоциты	%
103	Содержание тромбоцитов	абс
104	СОЭ	абс. в мм/ч
105	Содержание альбумина	абс., г/л
106	Содержание фекального кальпротектина	абс., мкг/г
107	Содержание С-реактивного протеина	абс., г/л
108	ASCA-IgA	0— нет, 1 — да
109	ASCA-IgG	0— нет, 1 — да
110	ANCA	
Индекс активности болезни Крона		
111	Клинический индекс активности по Харви — Брэдшоу (1980)	1 — ремиссия (≤ 4 балла), 2 — умеренная активность (5–8 баллов), 3 — выраженная активность (≥ 9 баллов)
112	Клинический индекс активности по Харви — Брэдшоу (1980)	Абс.
Эндоскопическая оценка		
108	Гастроскопия	1 — норма, 2 — эрозивно-язвенное поражение пищевода, 3 — эрозивно-язвенное, рубцовое поражение желудка, 4 — эрозивно-язвенное, рубцовое поражение луковицы двенадцатиперстной кишки, 5 — эрозивно-язвенное рубцовое поражение залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
Эндоскопические признаки		
109	Афтозные язвы	0— нет, 1 — да
110	Поверхностные язвы, (штампованные, полигональные, линейные)	0— нет, 1 — да
111	Глубокие язвы	0— нет, 1 — да
112	Стриктура кишки	0— нет, 1 — да
113	Стриктура кишки с изъязвлением	0— нет, 1 — да
114	«Булыжная мостовая»	0— нет, 1 — да
115	Псевдополипы	0— нет, 1 — да
116	Рубцовые изменения слизистой оболочки	0— нет, 1 — да
117	Сужение просвета кишки	0— нет, 1 — да
118	Свищи	0— нет, 1 — да
119	Отсутствие изменений	0— нет, 1 — да
120	Исследование не выполнялось (диагноз на операции)	0— нет, 1 — да
121	Простой эндоскопический индекс тяжести БК	В баллах
122	Индекс эндоскопической активности Rutgeerts	0 — i0 – без изменений 1 — i1 < 5 афтозных язв, диаметр иеньше 5 мм 2— i2 ≥ 5 афтозных язв или 2–5 язв диаметр больше 5 мм 3 — i3 диффузный афтозный илеит 4 — i4 илеит с язвами диаметр больще 5 мм и (или) стеноз
Перианальные поражения		
123	Нет	0— нет, 1 — да
124	Анальная трещина	0— нет, 1 — да
125	Анальная язва	0— нет, 1 — да
126	Парапроктит	0— нет, 1 — да
127	Перианальный абсцесс	0— нет, 1 — да
128	Перианальный свищ	0— нет, 1 — да
129	Анальная стриктура	0— нет, 1 — да
Морфологические признаки (биопсия при диагнозе), оценка по сегментам		
130	Гранулемы	0— нет, 1 — да
131	Фиброз или склероз стенки кишки	0— нет, 1 — да
132	Эозинофилы	0— нет, 1 — да
Морфологические признаки (операционный материал, любой отдел)		
133	Фиброз или склероз стенки кишки	0— нет, 1 — да
134	Гранулемы	0— нет, 1 — да
135	Эозинофильные клетки в инфильтрате	0— нет, 1 — да
Рентгенологические признаки		
136	Исследование не проводилось	0— нет, 1 — да
137	Без изменений	0— нет, 1 — да
138	Прерывистость поражения	0— нет, 1 — да
139	Замедленный пассаж взвеси бария сульфата	0— нет, 1 — да
140	Ускоренный пассаж взвеси бария сульфата	0— нет, 1 — да

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
141	Сужение просвета кишечника	0— нет, 1 — да
142	Расширение просвета кишечника	0— нет, 1 — да
143	Стриктуры кишки	0— нет, 1 — да
144	Свищи	0— нет, 1 — да
145	Язвы	0— нет, 1 — да
МРЭ признаки в каждом сегменте		
146	Протяжённость поражения	1 — поражение отсутствует, 2 — менее 1 см, 3 — 1−3 см, 4 — 4−10 см, 5 — 11−25 см, 6 — 26−50 см, 7 — больше 51 см.
147	Утолщение стенки кишки	1 — не утолщена, 2 — 4−6 мм, 3 — 6−8 мм, 4 — 8−10 мм, 5 — 10−12 мм, 6 — больше 12 мм.
148	Усиление сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ	1— отсутствует, 2— слизистая оболочка, 3— подслизистый слой, 4— мышечный слой, 5— серозный слой, 6— все слои стенки кишки, 7— все слои стенки и прилежащая клетчатка
149	Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ от стенки кишки	1 — не отмечается, 2 — коэффициент 100, 3 — коэффициент 400, 4 — коэффициент 800, 5 — коэффициент ADC
150	Внутренний контур кишки	1 — ровный, 2 — неровный за счет утолщения слизистой оболочки, 3 — неровный за счет формирования поверхностных щелевидных язв, 4 — неровный за счет формирования глубоких щелевидных язв
151	Наружный контур кишки	1 — ровный, 2 — неровный за счет трансмурального поражения стенки кишки, 3 — не дифференцируется на фоне изменений в прилежащих мягких тканях
152	Сужение просвета кишки	1 — просвет не сужен, 2 — незначительно сужен (просвет от 15 до 8 мм), 3 — выраженное сужение (тпросвет менее 8 мм)

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
153	Расширение просвета кишки	1 — нет, 2 — незначительное (просвет кишки от 30 до 45 мм), 3 — выраженное (просвет кишки больше 45 мм)
154	Заполнение просвета кишки	1 — обычное, 2 — замедленное, 3 — ускоренное
155	Ограничение подвижности кишки	1 — нет, 2 — есть
156	Участки локального спазма в кишке	1 — нет, 2 — в тощей кишке, 3 — в подвздошной кишке, 4 — в тонкой кишке, 5 — в поперечной ободочной кишке, 6 — в сигмовидной кишке
157	Чередование пораженных и непоражённых участков	1 — нет, 2 — в тонкой кишке, 3 — в толстой кишке, 4 — в тонкой и в толстой кишке
158	Локальное усиление кровотока	1 — нет, 2 — есть
159	Стриктуры (по количеству)	1 — отсутствуют, 2 — одна стриктура, 3 — две стриктуры, 4 — три стриктуры, 5 — более трех стриктур
160	Свищи	1 — нет, 2 — наружный тонкокишечный, 3 — наружный толстокишечный, 4 — внутренний тонко-тонкокишечный, 5 — внутренний тонко-толстокишечный, 6 — прианальный
161	Увеличение лимфатических узлов	1 — не увеличены, 2 — в илеоцекальной области, 3 — мезентериальные, 4 — параколитические, 5 — парааортальные, 6 — все группы лимфатических узлов
162	Усиление интенсивности сигнала от лимфатических узлов при внутривенном введении парамагнетика	1 — нет, 2 — ниже интенсивности кровеносного сосуда, 3 — соответствует сосуду, 4 — выше интенсивности кровеносного сосуда
163	Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ от лимфатических узлов	1 — нет, 2 — коэффициент диффузии 50, 3 — коэффициент диффузии 400, 4 — коэффициент диффузии 800, 5 — коэффициент ADC

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
МРЭ-признаки, общая оценка		
164	Пораженные отделы тонкой кишки	1 — не поражена, 2 — желудок и двенадцатиперстная кишка, 3 — тощая кишка, 4 — подвздошная кишка, 5 — подвздошная кишка и терминальный отдел подвздошной кишки, 6 — терминальный отдел подвздошной кишки, 7 — тотальное поражение тонкой кишки
165	Пораженные отделы толстой кишки	1 — не поражена, 2 — слепая кишка, 3 — поперечно-ободочная кишка, 4 — сигмовидная кишка, 5 — прямая кишка, 6 — правая половина толстой кишки, 7 — левая половина толстой кишки, 8 — тотальное поражение толстой кишки
166	Протяженность поражения	1 — не поражена, 2 — меньше 1 см, 3 — 1−3 см, 4 — 4−10 см, 5 — 11−25 см, 6 — 26−50 см, 7 — больше 51 см.
167	Утолщение стенки кишки	1 — неизмененная стенка, 2 — 4−6 мм, 3 — 6−8 мм, 4 — 8−10 мм, 5 — 10−12 мм, 6 — больше 12 мм.
168	Усиление сигнала от стенки кишки на Т2-ВИ	1 — отсутствует, 2 — от слизистой оболочки, 3 — от подслизистого слоя, 4 — от мышечного слоя, 5 — от серозного слоя, 6 — от всех слоев стенки кишки, 7 — от всех слоев стенки и прилежащей клетчатки
169	Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ от стенки кишки	1 — нет, 2 — коэффициент 100, 3 — коэффициент 400, 4 — коэффициент 800, 5 — коэффициент ADC
170	Псевдополипы в толстой кишке	1 — нет, 2 — есть

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
171	Внутренний контур кишки	1 — ровный, 2 — неровный за счет утолщения слизистой оболочки, 3 — неровный за счет формирования поверхностных щелевидных язв, 4 — неровный за счет формирования глубоких щелевидных язв
172	Наружный контур кишки	1 — ровный, 2 — неровный за счет трансмурального поражения стенки, 3 — не дифференцируется на фоне изменений в прилежащих мягких тканях
173	Сужение просвета кишки	1 — не сужен, 2 — незначительное сужение (ширина просвета от 15 до 8 мм), 3 — выраженное сужение (ширина просвета меньше 8 мм)
174	Расширение просвета кишки	1 — нет, 2 — незначительное (ширина просвета от 30 до 45 мм), 3 — выраженное (ширина просвета больше 45 мм)
175	Заполнение просвета кишки	1 — обычное, 2 — замедленное, 3 — ускоренное
176	Ограничение подвижности кишки	1 — нет, 2 — есть
177	Участки локального спазма в кишке	1 — нет, 2 — в тощей кишке, 3 — в подвздошной кишке, 4 — в тонкой кишке, 5 — в поперечной ободочной кишке, 6 — в сигмовидной кишке
178	Сглаженность гаустрации в толстой кишке	1 — нет, 2 — восходящая ободочная кишка, 3 — поперечная ободочная кишка, 4 — нисходящая ободочная кишка, 5 — сигмовидная кишка, 6 — правая половина толстой кишки, 7 — левая половина толстой кишки
179	Чередование пораженных и непораженных участков	1 — нет, 2 — в тонкой кишке, 3 — в толстой кишке, 4 — в тонкой и толстой кишке

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
180	Поражение илеоцекального клапана	1 — клапан не изменен, 2 — характеризуется гиперинтенсивным сигналом на Т2-ВИ, 3 — увеличен, 4 — деформирован, 5 — не дифференцируется на фоне изменений
181	Изменения в слепой кишке	1 — нет, 2 — утолщение медиальной стенки, 3 — утолщение стенки всей слепой кишки, 4 — деформация купола
182	Склеротические изменения брыжейки	1 — отсутствуют, 2 — незначительные, 3 — выраженные
183	Инфильтрация паракишечной клетчатки	1 — нет, 2 — вокруг кишки, 3 — в межкишечном пространстве, 4 — распространяется на прилежащие структуры (мышцы, подкожная жировая клетчатка)
184	Локальное усиление кровотока в дистальных сосудах брыжейки	1 — нет, 2 — есть
185	Стриктуры (по количеству)	1 — отсутствуют, 2 — одна стриктура, 3 — две стриктуры, 4 — три стриктуры, 5 — больше трех стриктур
186	Стриктуры (по локализации)	1 — отсутствуют, 2 — в тощей кишке, 3 — в подвздошной кишке (кроме терминального отдела), 4 — в подвздошной кишке и терминальном отделе, 5 — в терминальном отделеподвздошной кишки, 6 — в слепой кишке, 7 — в поперечной ободочной кишке, 8 — в сигмовидной кишке, 9 — в прямой кишке
187	Свищи	1 — нет, 2 — наружный тонкокишечный, 3 — наружный толстокишечный, 4 — внутренний тонко-тонкокишечный, 5 — внутренний тонкотолстокишечный, 6 — прианальный

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
188	Инфильтрат в илеоцекальной области	1 — нет, 2 — включает терминальный отдел подвздошной кишки и слепую кишку, 3 — включает терминальный отдел подвздошной кишки, слепую кишку и прилежащие петли подвздошной кишки, 4 — включает терминальный отдел подвздошной кишки, слепую кишку и восходящую ободочную кишку, 5 — включает терминальный отдел подвздошной кишки, слепую кишку, прилежащие петли подвздошной кишки и распространяется на большую поясничную мышцу
189	Увеличение лимфатических узлов	1 — не увеличены, 2 — в илеоцекальной области, 3 — мезентериальные, 4 — параколитические, 5 — парааортальные, 6 — все группы лимфатических узлов
190	Усиление интенсивности сигнала от лимфатических узлов при внутривенном введении парамагнетика	1 — нет, 2 — ниже интенсивности кровеносного сосуда, 3 — соответствует сосуду, 4 — выше интенсивности кровеносного сосуда
191	Гиперинтенсивный сигнал на ДВИ от лимфатических узлов	1 — нет, 2 — коэффициент диффузии 50, 3 — коэффициент диффузии 400, 4 — коэффициент диффузии 800, 5 — коэффициент ADC
КТ- и МРТ-признаки		
192	Исследование не проводилось	0 — нет, 1 — да
193	Без изменений	0 — нет, 1 — да
194	Сужение просвета кишки	0 — нет, 1 — да
195	Расширение просвета кишки	0 — нет, 1 — да
196	Накопление контрастирующего вещества в стенке кишки	0 — нет, 1 — да
197	Воспалительные изменения в брыжейке	0 — нет, 1 — да
198	Наличие инфильтрата	0 — нет, 1 — да
199	Стриктуры кишки	0 — нет, 1 — да
200	Свищи	0 — нет, 1 — да
201	Увеличенные лимфатические узлы	0 — нет, 1 — да
Генетические исследования		
202	Leu1007fsinsC	0 — n/n, 1 — n/3020*insC (n/m), 2 — 3020*insC/insC (m/m)

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
203	Gly908Arg	0 — 908*Gly/Gly (n/n), 1 — 908*Gly/Arg (n/m), 2 — 908*Arg/Arg (m/m)
204	Arg702Trp	0 — 702*Arg/Arg (n/n), 1 — 702*Arg/Trp (n/m), —702*Trp/Trp (m/m)
205	TNF-308G/A	0 — –308*G/G (n/n), 1 — –308*G/A (n/m), 2 — –308*A/A (m/m)
206	ATG16L1 (841A/G)	0 — 841*A/A, 1 — 841*A/G, 2 — 841*G/G
207	JAK2 (1358C/A)	0 — 1358*C/C, 1 — 1358*C/A, 2 — 1358*A/A
Осложнения болезни Крона		
208	БЭН	0 — нет, 1 — да
209	Анемия	0 — нет, 1 — да
210	Воспалительный инфильтрат в брюшной полости	0 — нет, 1 — да
211	Абсцесс	0 — нет, 1 — да
212	Свищ межкишечный	0 — нет, 1 — да
213	Свищ пузырно-кишечный	0 — нет, 1 — да
214	Свищ ректовагинальный	0 — нет, 1 — да
215	Свищ или абсцесс параректальный	0 — нет, 1 — да
216	Свищ наружный	0 — нет, 1 — да
217	Свищ другой локализации (желудок, бронхи и т. д.)	0 — нет, 1 — да
218	Стриктура	0 — нет, 1 — да
219	Кишечная непроходимость	0 — нет, 1 — да
220	Кровотечение	0 — нет, 1 — да
221	Тромбозы	0 — нет, 1 — да
222	Сепсис	0 — нет, 1 — да
223	Желчнокаменная болезнь	0 — нет, 1 — да
224	Мочекаменная болезнь	0 — нет, 1 — да
Хирургическое лечение		
225	Резекция кишки	0— нет, 1 — да
226	Другой тип операции	0— нет, 1 — да
227	Проведение операции в течение 1 мес от постановки диагноза	0— нет, 1 — да
228	Проведение операции (в течение года от постановки диагноза)	0— нет, 1 — да
229	Проведение операции (в течение 5 лет от постановки диагноза)	0— нет, 1 — да
230	Объем резекции тонкой кишки	см
Медикаментозное лечение		
231	Месалазин перорально или пентаса	0 — нет, 1 — да
232	Сульфасалазин	0 — нет, 1 — да

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
233	Месалазин ректально	0 — нет, 1 — да
234	Системные стероиды	0 — нет, 1 — да
235	Стероиды ректально	0 — нет, 1 — да
236	Будесонид перорально	0 — нет, 1 — да
237	Тиопурины	0 — нет, 1 — да
238	Доза азатиоприна	абс., мг/кг
239	Длительность приема азатиоприна	мес
240	Метотрексат	0 — нет, 1 — да
241	Длительность лечения метотрексатом	мес
242	Причина прекращения лечения метотрексатом	1 — продолжает принимать препарат, нет причины прекращать лечение, 2 — отсутствие препарата, 3 — побочные эффекты, 4 — неэффективность лечения, 5 — самостоятельно прекратил прием
243	Метронидазол	0 — нет, 1 — да
244	Ципрофлоксацин	0 — нет, 1 — да
245	Инфликсимаб назначить	0 — нет, 1 — да
246	Инфликсимаб продолжить в прежнем режиме	0 — нет, 1 — да
247	Интервал между инфузиями инфликсимаба	1 — эпизодические инфузии, 2 — 8 нед, 3 — 6 нед, 4 — 4 нед
248	Нарушение режима инфузий инфликсимаба	1 — отсутствие правильного индукционного курса, 2 — удлинение интервала более 8 нед, 3 — не было нарушений
249	Длительность лечения инфликсимабом	мес
250	Причина прекращения лечения инфликсимабом	1 — продолжает принимать препарат, нет причины прекращать лечение, 2 — отсутствие препарата, 3 — побочные эффекты, 4 — неэффективность лечения, 5 — самовольно прекратил прием
251	Инфликсимаб, сократить интервал	0 — нет, 1 — да
252	Адалимумаб	0 — нет, 1 — да
253	Длительность лечения адалимумабом	мес
254	Интервал между инъекциями адалимумаба	нед
255	Причина прекращения лечения адалимумабом	1 — продолжает принимать препарат, нет причины прекращать лечение, 2 — отсутствие препарата, 3 — побочные эффекты, 4 — неэффективность лечения, 5 — самовольно прекратил прием
256	Сертолизумаб	0 — нет, 1 — да
257	Назначение другого анти-ФНО-α-препарата	0 — нет, 1 — да

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
258	Назначение другого биологического препарата	0 — нет, 1 — да
259	Ингибиторы протонной помпы	0 — нет, 1 — да
260	Срок начала лечения (от постановки диагноза)	мес
261	Срок начала лечения (от дебюта заболевания)	мес
262	Получал ли назначенное лечение после установления диагноза?	1 — да, 2 — не принимал вследствие непереносимости 3 — не принимал (другая причина)
263	Побочные эффекты базисной терапии	1 — тяжелая инфузионная реакция, 2 — аллергические реакции, 3 — лейкопения, 4 — лекарственный гепатит, 5 — лекарственный панкреатит, 6 — туберкулез, 7 — другие инфекции
264	Длительность приема препаратов между 1-м и 2-м визитами	мес
Исходы лечения		
265	Клиническая ремиссия	0 — нет, 1 — да
266	Лабораторная ремиссия	0 — нет, 1 — да
267	Эндоскопическая ремиссия	0 — нет, 1 — да
268	МРТ-ремиссия	0 — нет, 1 — да
269	Стероидозависимость	0 — нет, 1 — да
270	Стероидорезистентность	0 — нет, 1 — да
271	Непереносимость тиопуринов	0 — нет, 1 — да
272	Неэффективность тиопуринов	0 — нет, 1 — да
273	Непереносимость метотрексата	0 — нет, 1 — да
274	Отсутствие реакции на лечение без ухудшения	0 — нет, 1 — да
275	Клиническое ухудшение	0 — нет, 1 — да
276	Повышение лабораторных показателей активности патологического процесса	0 — нет, 1 — да
277	Ухудшение по данным эндоскопии, МРТ и рентгеноскопии	0 — нет, 1 — да
278	Потребность в усилении терапии иммуносупрессорами	0 — нет, 1 — да
279	Потребность в назначении анти-ФНО-препаратов	0 — нет, 1 — да
280	Потребность в операции	0 — нет, 1 — да
281	Отсутствие эндоскопической ремиссии (3-, 4-й визит)	0 — нет, 1 — да
282	Потребность в экстренной госпитализации	0 — нет, 1 — да
Признаки при контрольной эндоскопии		
283	Афтозные язвы	0 — нет, 1 — есть
284	Поверхностные язвы (штампованные, полигональные, линейные)	0 — нет, 1 — есть

Продолжение

№ п/п	Переменная	Кодировка
285	Глубокие язвы	0 — нет, 1 — есть
286	Стриктура кишки	0 — нет, 1 — есть
287	Стриктура кишки с изъязвлением	0 — нет, 1 — есть
288	«Булыжная мостовая»	0 — нет, 1 — есть
289	Рубцовые изменения слизистой оболочки	0 — нет, 1 — есть
290	Сужение просвета кишки за счет отека	0 — нет, 1 — есть
291	Свищи	0 — нет, 1 — есть
292	Отсутствие изменений	0 — нет, 1 — есть
293	Исследование не выполнялось	0 — нет, 1 — да
Исходы заболевания в течение 5-летнего наблюдения		
294	Прогрессирование до стриктурирующей формы	0 — нет, 1 — да
295	Прогрессирование до пенетрирующей формы	0 — нет, 1 — да
296	Прогрессирование до пенетрирующей формы со стриктурами	0 — нет, 1 — да
297	Потребность в операции	0 — нет, 1 — да