

О.Н. Иванова, О.Н. Березкина, Г.М. Мельчанова,  
Л.Е. Сидорова, Ж.В. Кожухова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ КРОНА У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ 7 МЕСЯЦЕВ

УДК 616-001:611.33+611.342(571.56)

В статье описан клинический случай болезни Крона, выявленной в 2014 г. у ребенка 3 лет 7 месяцев. Данная патология является редкой среди детского населения (в Республике Саха (Якутия) – 2 случая). Трудность постановки диагноза обусловлена вариабельностью клинической картины заболевания.

**Ключевые слова:** система гистосовместимости, клиническая ремиссия, гастроэнтерология, воспаление, желудочно-кишечный тракт.

The paper presents a clinical case of Crohn's disease, diagnosed in 2014 in a child of 3 years and 7 months. This pathology is rare among children (in the Republic Sakha (Yakutia) – 2 cases). Due to the variability of the clinical picture of the disease it is difficult to diagnose.

**Keywords:** system of histocompatibility, clinical remission, gastroenterology, inflammation, gastrointestinal tract.

Болезнь Крона – хроническое неспецифическое прогрессирующее трансмуральное гранулематозное воспаление ЖКТ. Чаще поражается терминальный отдел тонкой кишки, поэтому существуют такие синонимы этого заболевания, как «терминальный илеит», «гранулематозный илеит» и др. В патологический процесс может вовлекаться любой отдел пищеварительного тракта – от корня языка до заднепроходного отверстия. Частота поражения отделов кишечника убывает в следующей последовательности: терминальный илеит, колит, илеоколит, аноректальная форма и др. Выделяют также очаговую, многоочаговую и диффузную формы [1, 2, 7, 12, 15, 24]. Течение болезни Крона волнообразное, с обострениями и ремиссиями. Болезнь Крона выявляют у детей всех возрастных групп. Пик заболеваемости приходится на 13–20 лет. Среди заболевших соотношение мальчиков и девочек 1:1,1 [3–5, 19, 23, 25]. Этиология и патогенез заболевания неизвестны. Обсуждают роль инфекции (микобактерии, вирусы), токсинов, пищи, некоторых лекарственных препаратов, рассматриваемых в качестве пускового момента развития острого воспаления. Большое значение придают иммунологическим, дисбиотическим, генетическим факторам [7, 10, 11, 16, 22]. Установлена связь между системой гистосовместимости HLA и болезнью

Крона, при которой часто выявляют локусы DR1 и DRw5. Клиническая картина болезни отличается большим разнообразием. Начало заболевания, как правило, постепенное, течение многолетнее с периодическими обострениями. Основной клинический симптом у детей – упорная диарея (до 10 раз в сут). Объём и частота стула зависят от уровня поражения тонкой кишки – чем он выше, тем чаще стул и, соответственно, тяжелее заболевание. Поражение тонкой кишки сопровождается синдромом мальабсорбции. В стуле периодически появляется примесь крови.

Осложнения при болезни Крона наиболее часто связаны с образованием свищей и абсцессов различной локализации, перфорацией кишки, перитонитом. Возможны непроходимость кишечника, острая токсическая дилатация толстой кишки. В общем анализе крови выявляют анемию (снижение эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), ретикулоцитоз, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. При биохимическом анализе крови обнаруживают гипопроотеинемию, гипоальбуминемию, гипокалиемию, снижение содержания микроэлементов, повышение уровня щелочной фосфатазы,  $\alpha_2$ -глобулина и С-реактивного белка [1, 2, 7, 12, 15]. Степень выраженности биохимических изменений коррелирует с тяжестью заболевания. Эндоскопическая картина при болезни Крона отличается большим полиморфизмом и зависит от стадии и протяжённости воспалительного процесса. Эндоскопически выделяют три фазы болезни: инфильтрации, язвотрещин, рубцевания [8, 12, 17, 18, 20, 23].

В фазу инфильтрации (процесс локализуется в подслизистой оболочке) слизистая оболочка имеет вид «стёганого одеяла» с матовой поверхностью, сосудистый рисунок не виден. В дальнейшем появляются эрозии по типу

афт с отдельными поверхностными изъязвлениями и фибринозными наложениями. В фазу язвотрещин выявляют отдельные или множественные глубокие продольные язвенные дефекты, затрагивающие и мышечный слой кишечной стенки. Пересечение трещин придаёт слизистой оболочке вид «бульжонной мостовой». Вследствие значительного отёка под слизистой оболочкой, а также поражения глубоких слоев кишечной стенки просвет кишки сужается. В фазу рубцевания обнаруживают участки необратимого стеноза кишки. Характерные рентгенологические признаки (исследование обычно проводят с двойным контрастированием) – сегментарность поражений, волнистые и неровные контуры кишки. В толстой кишке определяют неровности и изъязвления по верхнему краю сегмента с сохранением гаустрации по нижнему. Диагноз устанавливают на основании клинко-anamnestических данных и результатов лабораторных, инструментальных, морфологических исследований [13, 21, 26]. Дифференциальную диагностику болезни Крона проводят с острыми и затяжными кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии, заболеваниями, вызванными простейшими, глистами, синдромом мальабсорбции, опухолью, неспецифическим язвенным колитом и др. Наиболее эффективными лекарственными средствами считают препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), сульфасалазин [24, 25]. Одновременно необходимо принимать фолиевую кислоту и поливитамины с микроэлементами в возрастной дозе. В острую фазу болезни и при тяжёлых осложнениях (анемии, кахексии, поражениях суставов, эритеме и др.) назначают глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон), реже – иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин).

**ИВАНОВА Ольга Николаевна** – зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **БЕРЕЗКИНА Ольга Николаевна** – врач РБ №1-ПЦ НЦМ, гл. внештат. гастроэнтеролог РС(Я), uascenkogm@mail.ru; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – зав. отделением РБ №1-ПЦ НЦМ; **СИДОРОВА Лидия Егоровна** – врач Детской городской клинической больницы №2, dgkb@mail.ru; **КОЖУХОВА Жанна Витальевна** – врач ДГКБ №2, dgkb@mail.ru.

Прогноз для выздоровления неблагоприятный, для жизни – зависит от тяжести болезни, характера её течения, наличия осложнений. Возможно достижение длительной клинической ремиссии.

Таким образом, болезнь Крона – тяжелое заболевание с переменным течением. На данный момент в Республике Саха (Якутия) имеются два ребенка с диагнозом болезнь Крона. Данный клинический диагноз был поставлен девочке в возрасте 3 лет 7 месяцев в 2014 г.

**Цель исследования:** представить клинический случай болезни Крона у девочки 3 лет 7 месяцев.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 2 историй болезни ДГКБ №2 и истории болезни РБ №1-НЦМ.

**Результаты исследования.** Больная – ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды на 38 неделе, оперативные. Грудное вскармливание до 2,5 месяцев. Психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту. Ребенок заболел 10.11.2013. Появился стул с прожилками крови. Участковым педиатром назначен препарат «сметта», диагноз не установлен. 13.11.2013 отмечается ухудшение состояния, стул регулярный с кровью и ребенок госпитализируется в центральную улусную больницу с клиническим диагнозом: энтероколит неясной этиологии. Девочке проведено лечение: цефтриаксон, мезим-форте, линекс, арбидол, ампициллин, лоперамид. Состояние ребенка ухудшалось. Родители с ребенком приехали в г.Якутск на госпитализацию в Детскую городскую больницу №2. Ребенку поставлен диагноз: острый гастроэнтероколит средней степени тяжести. Токсикоз, аксикоз 1 степени. Проведен бактериологический анализ кала, высев отрицательный. В общем анализе крови отмечаются высокие цифры СОЭ – до 42 мм/ч, снижение гемоглобина до 107 г/л, тромбоциты до 414. В копрограмме кала эритроциты 37-43-45 в поле зрения. Девочка получила лечение: инфузионную терапию в течение двух дней, амикацин, сметту, гидровит, бифидумбактерин, фуразолидон. По окончании лечения ребенок выписан домой. Через неделю отмечается резкое ухудшение состояния: повышение температуры до 39 градусов, жидкий стул с кровью 4-5 раз в день. Ребенок отправлен в Якутск в РБ №1-ПЦ НЦМ, где в приемном отделении были проведены консультация хирурга и ректороманоскопия. В протоколе исследования – в просвете кишки алая

кровь, слизистая кишечника отечна и гиперемирована, с геморрагическими эрозиями по 0,2 см. После консультации ребенок был отправлен в Детскую городскую клиническую больницу №2. Девочке поставлен диагноз: аденовирусный энтероколит средней степени тяжести. Микст-инфекция. Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии с гемоколитом средней степени тяжести. Проведено лечение: сульмовер, трихопол, супракс, бромгексин, интестибактериофаг. В крови сохраняется СОЭ до 60 мм/ч, уровень гемоглобина 79 г/л, тромбоцитоза до 438. Ребенок осмотрен гастроэнтерологом. Заключение гастроэнтеролога: учитывая клинику гемоколита, лихорадку, не исключается неспецифический язвенный колит. На 4.02.14 состояние ребенка расценивается как тяжелое за счет гемоколита. 5.02.2014 девочка переведена в гастроэнтерологическое отделение РБ №1-ПЦ НЦМ, где она пробыла 5 дней и получила следующее лечение: бактисубтил, салюфальк, микроклизмы с гидрокортизоном, креон, сметта и инфузионную терапию. Отмечается улучшение состояния больной, и 10.02.2014 ребенок переводится по договоренности в НЦЗД РАМН в гастроэнтерологическое отделение для уточнения диагноза. В НЦЗД диагноз болезни Крона был подтвержден.

## Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. – М.: Медицина, 2001. – 527 с.  
Adler G. Crohn's Disease and ulcerative colitis / G. Adler. – M.: Medicine, 2001. – 527 p.
2. Алиева Э.И. Болезнь Крона у детей / Э.И. Алиева, Г. Адлер, В.Г.Румянцев // Педиатрия. – 2001. – №6. – С. 75-79.  
Aliyev A.I. Crohn's Disease in children / A.I. Aliyev, G. Adler, V.G. Romyantsev // Pediatrics. – 2001. – №6. – P. 75-79.
3. Андус Т. Случаи серьезных побочных эффектов, предположительно связанные с применением инфликсимаба (ремикеяда) в Германии / Т. Андус, Э.Ф. Штанге, Д. Хефлер, Б.Келлер-Станиславски // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2-3. – С. 1215-1218.  
Angush T. Cases of serious side effects, presumably associated with the use of infliximab (Remicade) in Germany / T. Angush, A.T.Rod, D. Hefler, B.Keller-Stanislawski // Gastroenterology St. Petersburg. – 2004. – № 2-3. – P. 1215-1218.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002. – P.128-130.  
Belousova E.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease / E.A. Belousova. – Tver: Triada, 2002. – S-130.
5. Беренс Р. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков / Р. Беренс, Ш. Бударус, К.М. Келлер, фон дер И. Остен-Сакен // Dr. FalkPharmaGmbH. – 2006. -№4. – С. 48-49.

Behrens P. Crohn's disease and ulcerative colitis in children and adolescents / P. Behrens, W. Buderus, K.M. Keller, von der I. Osten-Saken // Dr. FalkPharmaGmbH. – 2006. -№4. – P.48-49.

6. Валенкевич Л.Н. Клиническая энтерология / Л.Н. Валенкевич. – СПб., 2001. – 288 с.

Valenkevych L.N. Clinical enterology / L.N. Valenkevych. – SPb., 2001. – 288 p.

7. Водилова О.В. Клинические особенности болезни Крона у детей и принципы диагностики: автореф. дисс. ... канд.мед.наук / О.В. Водилова. – М., 2004. – 25 с.

Vodilova O.V. Clinical features of Crohn's disease in children and the principles of diagnosis: Avtoref. Diss. ... PhD / O.V. Vodilova. – M., 2004. – 25 p.

8. Гастроэнтерология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням / под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 225-249.

Gastroenterology of children. A practical guide to childhood illnesses / edited by S.V. Belmer and A.I. Khavkin. – M.: Medpraktika, 2003. – P. 225-249.

9. Ипатов Ю.П. Лучевые методы исследования / под редакцией Ю.П. Ипатов, А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М.: Медицина, 2002. – С. 140-179.

Ipatov Y.P. Radiation methods / edited by Y.P. Ipatov, A.A. Baranov, E.V. Klimanskiy, G.V. Rimarchuk. – M.: Medicine, 2002. – P. 140-179.

10. Клинико-лучевая диагностика болезни Крона с локализацией в тонкой кишке / Н.Ю. Петухова, Л.М.Портной, В.А. Исаков [и др.] // Радиология-практика. – 2004. – №4. – С. 8-17.

Clinical and radiological diagnosis of Crohn's disease with localization in the small intestine / N.Y.Petukhova, L.M.Portnoy, V.A. Isakov [et al.] // Radiology practice. – 2004. – №4. – P. 8-17.

11. Мазанкова Л.Н. Возрастные особенности клинических проявлений болезни Крона у детей / Л.Н. Мазанкова, О.В. Водилова, И.С. Курохтина, С.В. Лебедева // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 14, №3. – С. 1-4.

Age peculiarities of clinical manifestations of Crohn's disease in children / L.M. Mazankova, O.V. Vodilova, I.S. Kurokhtina, S.V. Lebedev // Russian journal of medicine. – 2005, 14, №3. – P. 1-4.

12. Неспецифический язвенный колит у детей и подростков / Н.Е. Щиголева, В.Г. Румянцев, С.В. Бельмер [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №2. – С. 16-18.

Ulcerative colitis in children and adolescents / N.E. Shigoleva, V.G. Romyantsev, S.V. Belmer [et al.] // Russian pediatric journal. – 2002. – №2. – 16-18 p.

13. Парфенов А.И. Болезнь Крона: К 70-летию описания терминального илеита / А.И. Парфенов // Consilium medicum. – 2002. – Вып. 2. – С. 33-38.

Parfenov A.I. Crohn's Disease: the 70th anniversary descriptions terminal ileitis / A.I. Parfenov // Consilium medicum. – 2002. – Vol. 2. – P. 33-38.

14. Петухова Н.Ю. Случаи болезни Крона тонкой кишки, диагностированные при помощи контрастного препарата «Entero-VU» / Н.Ю. Петухова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2005. – №5. – С. 61-64.

Petukhova N.Y. Cases of Crohn's disease of the small intestine diagnosed with using contrast agents «Entero-VU» / N.Y.Petukhova // Herald of rontgenology and radiology. – 2005. – №5. – P. 61-64.

15. Петухова Н.Ю. Современные возможности рентгенологической диагностики воспа-

лительных и опухолевых заболеваний тонкой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Ю. Петухова. – М., 2002. – 28 с.

Petoukhova N.Y. Modern possibilities of x-ray diagnostics of inflammatory and neoplastic diseases of the intestine: avtoref. dis. ... PhD / H.S. Petukhova. – M., 2002. – 28 p.

16. Портной Л. М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и в гастроэнтеронкологии / Л.М.Портной, Н.Ю. Петухова. – М.: Видар, 2001. – 302 с.

Portnoy L.M. Modern x-ray diagnosis in gastroenterology and gastroenter oncology / L.M. Portnoy, N.Y. Petukhova. – M.: Vidar, 2001. – 302 p.

17. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика болезни Крона тонкой кишки / Л.М. Портной, В.А. Исаков, И.А. Казанцева // Вестник рентгенологии, радиологии. – 2001. – №5. – С. 10-16.

Portnoy L.M. Modern radiological diagnosis of Crohn's disease of the small intestine / L. Portnoy, V.A. Isakov, I. Kazantsev // Herald of rontgenology and radiology. – 2001. – №5. – P. 10-16.

18. Портной Л.М. К вопросу о современных возможностях рентгенологической диагностики заболеваний тонкой кишки с помощью препарата «Энтеро-Вью» / Л.М.Портной, Н.Ю.Петухова, Г.А. Сташук // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2001. – №1. – С. 10-19.

Portnoy L.M. To the question of modern possibilities of x-ray diagnostics of diseases of the small intestine with the help of the drug «Entero-View» / L.M. Portnoy, N.Y. Petukhova, G.A. Stashuk // Herald of Rontgenology and radiology. – 2001. – №1. – P. 10-19.

19. Ситкин С.И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность / С.И. Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №1. – С. 15-19.

Sitkin S.I. Mesalazine in the treatment of inflammatory bowel disease. Farmacokinetics and clinical efficacy / S.I. Sitkin // Gastroenterology St. Petersburg. – 2002. – №1. – P. 15-19.

20. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Э.Н. Федулова – М., 2003. – 25 с.

Fedulova E.N. Prognosis of effectiveness evaluation and treatment of ulcerative colitis in children: Avtoref. Diss. ... PhD / E.N. Fedulova. – M., 2003. – 25 p.

21. Чижикова М.Д. Болезнь Крона (терминальный илеит): клинико-рентгенологическая диагностика и лечение / М.Д. Чижикова, Э.С. Сиваш, А.И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №1. – С. 91-93.

Chizhikova M.D. Crohn's Disease (terminal

ileitis): clinical and x-ray diagnostics and treatment / M.D. Chizhikova, A.S. Sivash, A.I. Parfenov // Experimental and clinical gastroenterology. – 2002. – №1. – P. 91-93.

22. Щербakov П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит / П.Л. Щербakov // Детский доктор. – 2000. – №4. – С. 22-26.

Shcherbakov P.L. Inflammatory bowel disease in children. Crohn's disease and ulcerative colitis / P.L. Shcherbakov // Children's doctor. – 2000. – №4. – 22-26 p.

23. Али С.И. Педиатрическая болезнь Крона: радиологический обзор / С.И. Али, Н.М.Л. Карти // European radiology. – 2000. – Vol. 10. – P. 1085-1094.

24. Accuracy of enteroclysis in Crohn's Disease of the small bowel: a retrospective study / L.C. Cirillo, L. Camera, M. Della-Noce [et al.] // Europe Radiology – 2000. – №10. – P. 1894-1898.

25. Endoscopic and bioptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease/ M. Alcantara, R. Rodriguez, L.M. Potenciano [et al.] // Endoscopy. – 1993. – Vol. 25, № 4. – P. 282-286.

26. Paerregaard A.H. // Chronic inflammatory bowel disease in children. An epid study from eastern Denmark 1998-2000 / A.H. Paerregaard // UgeskrLaeger. – Denmark, 2002. – №23 – P.34-45.

## ГЕНЕТИКА МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.С. Назаренко, А.В. Марков, Ю.А. Королёва, И.Н. Лебедев, А.А. Слепцов, А.В. Фролов, О.Л. Барбараш, В.П. Пузырёв

### СТАТУС МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В ТКАНЯХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 612.143; 613.25

Проведен анализ статуса метилирования промоторов и первых экзонов генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*), *CDKN2B* (*p15INK4b*) и *RB1* в 120 образцах сонных артерий с применением двух различных технологий: метилчувствительной полимеразной цепной реакции (МЧ-ПЦР) и метилспецифичной ПЦР (МС-ПЦР). Метилирование ДНК не было выявлено в выраженных атеросклеротических бляшках или прилежащих макроскопически неизменённых тканях сосудистой стенки тех же самых больных. Установлено, что статус метилирования генов *CDKN2A*, *CDKN2B* и *RB1* не может быть использован в качестве маркера атеросклероза в сонных артериях человека.

**Ключевые слова:** метилирование ДНК, атеросклероз, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *RB1*.

We tested the hypothesis that the aberrant methylation of the promoters and first exons of *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*), *CDKN2B* (*p15INK4b*) and *RB1* genes was associated with carotid atherosclerosis. The DNA methylation status of these cell cycle control-associated genes was analysed in 120 samples of carotid arteries using two different techniques: methylation-sensitive polymerase chain reaction (MS-PCR) and methylation-specific PCR (MSP-PCR). DNA methylation was not detected in advanced atherosclerotic plaques or nearby macroscopically intact tissues of the vascular wall from the same patients. The methylation status of *CDKN2A*, *CDKN2B* and *RB1* genes does not appear to be a marker of human carotid atherosclerosis.

**Keywords:** DNA methylation, atherosclerosis, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *RB1*.

НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск): **НАЗАРЕНКО Мария Сергеевна** – н.с., **МАРКОВ Антон Владимирович** – аспирант, **КОРОЛЁВА Юлия Александровна** – ординатор, **ЛЕБЕДЕВ Игорь Николаевич** – д.б.н., зав. лаб., **СЛЕПЦОВ Алексей Анатольевич** – аспирант, **ПУЗЫРЁВ Валерий Павлович** – акад. РАМН, проф., директор; **ФРОЛОВ Алексей Витальевич** – к.м.н., н.с. НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (г. Кемерово); **БАРБАРАШ Ольга Леонидовна** – д.м.н., проф., директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

**Введение.** Атеросклероз и связанные с ним случаи ишемии головного мозга остаются главной причиной заболеваемости и смертности во всём мире, включая Россию. В последние годы понимание молекулярных механизмов патогенеза этих заболеваний достигло значительного прогресса.

В настоящее время самым надёжным генетическим маркером атеро-

склеротических сосудистых заболеваний считается локус 9p21 [9]. SNP, ассоциированные с этими заболеваниями, расположены в непосредственной близости от генов *CDKN2A* (кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы *p16INK4a* и его транскрипционные варианты при изменении рамки считывания – *p14ARF* у человека и *p19ARF* у мыши) и *CDKN2B* (кодирует ингибитор