

## НОВЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ

Э.Н. Федулова<sup>1</sup>, Е.И. Шабунина<sup>1</sup>, А.С. Гордецов<sup>2</sup>, А.В. Лебедев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

## A NEW APPROACH TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS IN CHILDREN

*E.N. Fedulova<sup>1</sup>, E.I. Shabunina<sup>1</sup>, A.S. Gordetsov<sup>2</sup>, A.V. Lebedev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Federal State Institution «Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology»

Russian Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона – относятся к одним из самых тяжелых заболеваний в гастроэнтерологии, часто приводящих к инвалидизации. Они объединены в одну группу в связи со схожестью клиники, что затрудняет их дифференциальную диагностику. От своевременности постановки правильного диагноза зависит прогноз болезни, так как подход к лечению этих заболеваний отличается. В статье описан новый метод дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, который основан на исследовании сыворотки крови больного методом инфракрасной спектроскопии. Инфракрасная спектроскопия – раздел молекулярной оптической спектроскопии, изучающий спектры поглощения и отражения электромагнитного излучения в инфракрасной области, т.е. в диапазоне длин волн от  $10^{-6}$  до  $10^{-3}$  м. При пропускании через раствор органического вещества инфракрасного света происходит ослабление интенсивности света, затем при помощи спектрофотометра получается спектр его поглощения. Соответствующие области спектра используют для идентификации вещества, поскольку каждое вещество имеет только для него характерный набор полос поглощения. Эти полосы находятся в области  $1500\text{--}700\text{ см}^{-1}$ , которую называют областью «отпечатков пальцев» (поскольку она, подобно карточке в картотеке отпечатков пальцев, дает возможность найти «химический индивидуум»). Визуализация спектрограмм, полученных при пропускании инфракрасного света через сыворотку крови больного, в виде «образов болезни» язвенного колита и болезни Крона дает возможность разделить эти заболевания. Использование данной медицинской технологии позволяет сократить сроки постановки диагноза, что способствует своевременному выбору рациональной тактики лечения и даёт возможность избежать развития осложнений, утяжеления течения заболевания. Медицинская технология защищена патентом на изобретение № 2366956 от 10.09.2009 «Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей».

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, дифференциальная диагностика, инфракрасная спектроскопия сыворотки крови.

Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease are among the most serious diseases in gastroenterology, often leading to disability. They are combined into one group due to the similarity of the clinic, making them difficult differential diagnosis. Timeliness of the correct diagnosis depends on the disease prognosis, as the approach to the treatment of these diseases is different. This paper describes a new method for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease, which is based on a study of blood serum of a patient by infrared spectroscopy. Infrared spectroscopy – the section of molecular optical spectroscopy studies the absorption and reflection of electromagnetic radiation in the infrared region, ie in the wavelength range from  $10^{-6}$  to  $10^{-3}$  meters when passing through a solution of organic matter in the weakening of the infrared light is the light intensity, and then using a spectrophotometer to obtain the spectrum of absorption. The corresponding region of the spectrum is used to identify the substance, because each substance has only a characteristic set of absorption bands. These bands are in the region  $1500\text{--}700\text{ cm}^{-1}$ , which is called the area «fingerprint» (because it, like a card in the files of fingerprints, makes it possible to find a «chemical individual»). Visualization of the spectrograms obtained by passing infrared light through the blood serum of the patient, as a «disease of

images» of ulcerative colitis and Crohn's disease makes it possible to separate these diseases. Use of this medical technology makes it possible to reduce the time of diagnosis, which contributes to the timely selection of a rational therapeutic approach and makes it possible to avoid complications, worsening of the disease. Medical technology is protected by a patent for the invention № 2366956 from 10.09.2009 «The method of differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in children».

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, differential diagnosis, infrared spectroscopy of serum.

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это совокупность нозологических форм неизвестной этиологии, которые характеризуются язвенным поражением толстой и/или тонкой кишок в результате их хронического неспецифического воспаления [1].

Исследователи истории медицины установили, что эти заболевания известны с глубокой древности, и медики, в том числе Гиппократ, описывали «незаразную диарею» ещё в IV–III вв. до н.э. Официально первое описание язвенного колита было представлено S. Wilks и W. Мохоп в 1875 г. хотя отдельные сообщения о сходных заболеваниях появлялись гораздо раньше. В 1932 г. В. Crohn и соавторы описали несколько случаев воспалительного заболевания терминального отдела подвздошной кишки, получившего имя первого автора. В последующие годы были представлены случаи аналогичной болезни в разных отделах кишечника. После первых сообщений исследования ВЗК в течение почти 100 лет, до середины 60-х годов XX века, носили чисто описательный характер. За это время заболевания обрели свою «нозологическую форму», пришло понимание того, что язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются разными болезнями, хотя и сходными по клинической картине [2].

Выделение этих болезней в отдельную группу стало возможным только после обнаружения инфекционных возбудителей, позволивших разграничить между собой «инфекционные» и «неинфекционные» воспалительные заболевания кишечника. Первой нозологической формой, которую включили в последнюю группу, был язвенный колит. Вторая нозологическая форма из группы ВЗК характеризовалась как регионарный илеит, впоследствии переименованный в болезнь Крона. В течение последующих 30 лет господствовала точка зрения, что при язвенном колите поражается исключительно только толстая кишка, а при болезни Крона – терминальный отдел подвздошной кишки. В настоящее время общепринята точка зрения, что при БК, в отличие от ЯК, могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от ротовой полости до анального отверстия [1].

Несмотря на общность этих заболеваний по клиническим проявлениям, характеризующихся наличием диареи, ректальных кровотечений, болей в животе, обменных нарушений, дифференциальная диагностика ЯК и болезни Крона особенно важна в детской гастроэнтерологической практике в связи с тем, что лечение данных заболеваний требует дифференцированного подхода: разного терапевтического алгоритма и принципиально отличных показаний к хирургическому лечению. В литературе широко обсуждается вопрос о дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника, предлагаются всё новые и новые методики, основанные на клинко-инструментальных, морфологических методах, однако до настоящего времени эта проблема все еще не решена [3, 4].

## Материалы и методы исследования

Предлагаемый нами способ дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона у детей основан на методе инфракрасной спектроскопии сыворотки крови (ИКС).

Метод ИКС относится к оптической спектроскопии, которая дает возможность исследовать зависимость интенсивности поглощения света от длины волны. При пропускании через раствор органического вещества инфракрасного света в области тех или иных узких диапазонов длин волн обычно происходит ослабление интенсивности света, затем при пропускании через спектрофотометр получается спектр поглощения, или абсорбции света.

Соответствующие области спектра используют для идентификации вещества, поскольку каждое вещество имеет только для него характерный набор полос поглощения. Эти полосы находятся в области  $1500\text{--}700\text{ см}^{-1}$ , которую называют областью «отпечатков пальцев» (поскольку она, подобно карточке в картотеке отпечатков пальцев, дает возможность найти «химический индивидуум»).

В медицине ИКС в последние годы используется для определения некоторых веществ в биологических жидкостях (крови, моче, слюне, слезной жидкости, желчи, молоке), для идентификации некоторых витаминов, гормонов и

других биологически активных веществ. Большое распространение получил мониторинг уровня оксигенации головного мозга при различных состояниях. Кроме того, в последнее время метод находит все более широкое применение для характеристики конформационных и структурных изменений белков, липидов, фосфолипидов биомембран клеток, исследованных в биоптатах, а также с помощью волоконно-оптических методик. Хорошие результаты получили ученые, проводившие дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований различных органов, используя ИКС биоптатов. Кроме того, с помощью этого метода можно оценивать фармакокинетику различных лекарственных препаратов [5].

Новизна предлагаемого способа подтверждается отсутствием в источниках информации ссылок на использование его для дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей и наличием патента на изобретение № 2366956 от 10.09.2009 «Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей», разработанного сотрудниками Института детской гастроэнтерологии и Нижегородской государственной медицинской академии [6].

Для осуществления метода необходимо стандартное оборудование клиничко-диагностической лаборатории, спектрофотометр, центрифуга медицинская.

### Описание метода

Натощак у пациента берут 5 мл крови из вены в центрифужную пробирку. Центрифугируют в течение 15 мин при скорости 1500 об/мин, отделяют от неё нативную сыворотку. Подготовку образца сыворотки крови осуществляют путём её высушивания на чашке Петри при комнатной температуре на открытом воздухе (минимальное количество сухого образца – 0,1 г). Полученный сухой остаток перетирается в агатовой ступке до состояния пудры. После этого добавляют 1–2 капли вазелинового масла и исследуют его на спектрофотометре, регистрируя спектры поглощения образца в области 1170–1025 см<sup>-1</sup> длин волн инфракрасного света. Спектрограммы подвергаются математической обработке с идентификацией наиболее значимых пиков. Для анализа спектрограмм и оптимизации выделения наиболее значимых пиков используются специальный программный пакет статистического анализа DiaStat [7], основанный на алгоритмах многомерного энтропийного анализа.

### Результаты и их обсуждение

После многовариантных расчетов параметров и в результате сравнения их с безусловно верифицированными достоверными окончательными диагнозами соответствующих спектрограмм получены диагностические критерии в виде двухмерных областей в системе координат (X, Y) для больных язвенным колитом, болезнью Крона и контрольной группы. Количественные показатели спектрограмм выражают в виде областей «образов болезни» в системе координат (x, y) и при параметрах: (x // y): 0,3281 // 0,7400; 0,7119 // 0,4950; 0,7106 // 0,3850; 0,4069 // 0,5500; 0,3044 // 0,6400 – диагностируют язвенный колит, а при параметрах: 0,2919 // 0,6300; 0,6844 // 0,3425; 0,3519 // 0,2800; 0,2481 // 0,4563; 0,2606 // 0,5925 – диагностируют болезнь Крона.

При проекции этих облаков на переднюю плоскость получено два многоугольника, «образа болезни», с определенными координатами x и y – для язвенного колита и болезни Крона, и один – для здоровых детей (рис.).

Предлагаемым способом было обследовано с предварительным диагнозом ЯК – 21 ребёнок, с болезнью Крона – 56 детей и практически здоровых – 34 ребёнка.

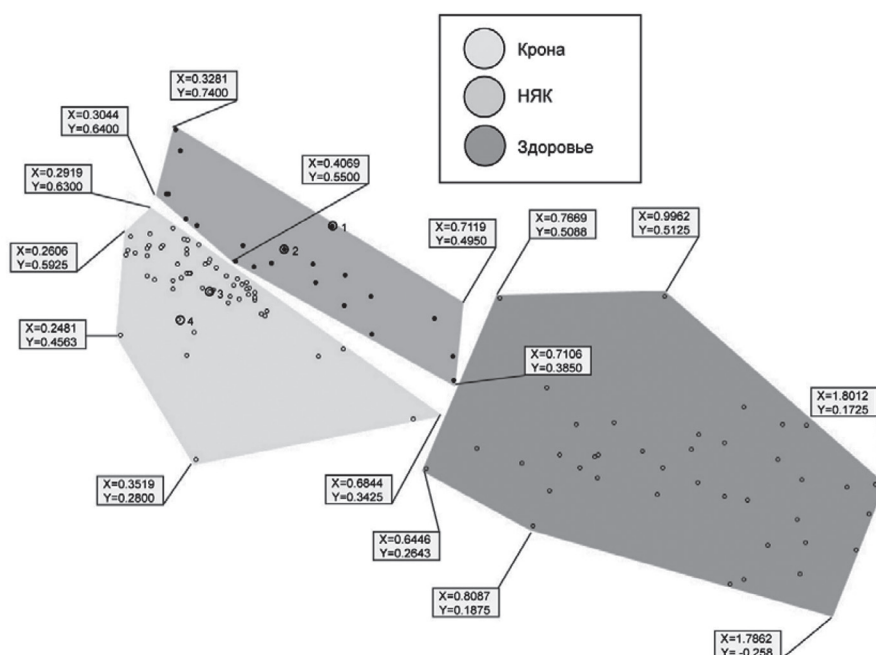
Верификация диагнозов была проведена на основе клиничко-лабораторных данных и согласно «золотому стандарту» диагностики язвенного колита и болезни Крона: эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта с морфологическим анализом биоптатов слизистой оболочки кишечника (табл.).

Предлагаемый способ базируется на достоверных данных ( $p < 0,01$ – $0,001$ ).

Чувствительность 95% для ЯК, 93 % для болезни Крона.

Специфичность 88% для ЯК, 85% для болезни Крона.

Предлагаемый способ отвечает требованию научно-технического уровня, поскольку для решения поставленной задачи использованы достоверные результаты научных исследований в области детской гастроэнтерологии в группах сравнения и контроля, которые получены путем инфракрасного спектроскопического анализа сыворотки крови больных детей. В результате были определены новые диагностические параметры и достигнут новый технический результат в виде повышения точности дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона у детей до 93–95%.



Проекция спектральных характеристик крови при ЯК, болезни Крона и у практически здоровых детей на плоскость

**Таблица для расчета чувствительности и специфичности ИКС в диагностике ЯК и болезни Крона у детей**

Показатель	ЯК	Здоровые
Совпадение диагнозов по ИКС	20	4
Несовпадение диагнозов по ИКС	1	30
И т о г о	21	34

Показатель	Болезнь Крона	Здоровые
Совпадение диагнозов по ИКС	52	5
Несовпадение диагнозов по ИКС	4	29
И т о г о	56	34

### Заключение

Использование данной способа дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона позволяет сократить сроки постановки диагноза, способствует своевременному выбору рациональной тактики лечения, что даёт возможность избежать развития осложнений, утяжеления течения заболевания.

### Литература

1. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь : Триада. – 2002. – 128 с.
2. Белоусов, А.С. Дифференциальная диагностика болезней органов пищеварения. – 2-е изд. / А.С. Белоусов. – М. : Медицина. – 1984. – 288 с.
3. Воробьев, Г.И. Воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – М. : Миклош, 2008. – 422 с.

4. Адлер, Г. Болезнь Крона и Язвенный колит / Г. Адлер. – М. : ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – 64 с.

5. Гордецов, А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей / А.С. Гордецов // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 84–98.

6. Патент РФ № 2366956. Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей / Э.Н. Федулова [и др.] 2009.

7. Программа для обработки спектров и создания экспертных диагностических систем DiaStat : свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007611453 / С.В. Насонов, А.А. Игнатьев и соавт.

Э.Н. Федулова  
Тел.: +7-910-395-24-85  
e-mail: fedulova04@mail.ru