



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-ВАРНА
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ**

д-р Красимира Иванова Колева

**НЯКОИ СЪВРЕМЕННИ ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ НА
ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВАТА ПРИ
ДЕЦА И ЮНОШИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност Педиатрия

Научен ръководител: доц. д-р Миглена Димитрова Георгиева, д.м.

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.
2. Проф. д-р Ваня Недкова Недкова-Коларова, д.м.

**Варна
2021**

БЛАГОДАРНОСТИ!

Във връзка с разработването на настоящия дисертационен труд, авторът изказва искрени благодарности на:

- своя научен ръководител-доц. д-р Миглена Георгиева за ясните и целенасочени напътствия, за търпението и подкрепата през целия период на работа;**
- на ръководителят на Катедра Педиатрия-проф. д-р Виолета Йотова за обективните и ценни препоръки;**
- на доц. Мария Раданова за оказаната подкрепа и съдействие;**
- на колегите и персонала на Катедра Педиатрия за разбирането и помощта;**
- на приятелите – благодаря ви, че ви имам!**

Сърдечни благодарности на семейството за вярата и насърчението!

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по педиатрия при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Дисертационният труд съдържа 183 машинописни страници и е онагледен с 99 таблици и 12 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 227 заглавия, от които 15 на кирилица и 212 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по педиатрия при Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна във връзка с доклад с вх. № 3 от 05.03.2021г. от проф. д-р Виолета Митова Йотова, д.м.н., Ръководител на Катедрата по педиатрия при МУ-Варна,

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 09.06.2021 г. УМБАЛ “Св. Марина“-Варна, бул.”Христо Смирненски” 1, гр. Варна Медицински университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна въз основа на Заповед № Р-109-105 от 17.03.2021г. на проф. д-р Валентин Любомиров Игнатов, д. м., Ректор на МУ-Варна, пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.

Външни членове:

Проф. д-р Пенка Илиева Периновска, д.м.н.
Проф. д-р Ваня Недкова Недкова-Коларова, д.м.
Доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н.
Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.

Резервен външен член:

Проф. д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м.

Резервен вътрешен член:

Доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицинския университет "Професор д-р Параскев Стоянов"-Варна и са на разположение в Научния отдел на МУ-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1.	Въведение	5
2.	Цел, задачи и работна хипотеза	5
3.	Материал и методи	6
3.1.	Материал	6
3.2.	Методи	8
4.	Собствени резултати	9
4.1.	Клинични особености на възпалителните чревни заболявания	9
4.1.1.	Тежест на възпалителните чревни заболявания и придружаваща заболяемост	10
4.1.2.	Органна локализация на заболяванията	12
4.2.	Лабораторна диагностика при децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит	13
4.2.1.	Диагностика на анемията	13
4.2.2.	Показатели на възпалението	16
4.2.3.	Микрорибонуклеинови киселини при децата с възпалителни чревни заболявания	19
4.3.	Образна и патохистологична диагностика при децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит	20
4.4.	Корелационни зависимости между отделните анализирани показатели	21
4.5.	Диагностичен алгоритъм при възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст	25
5.	Обсъждане	26
5.1.	Клинична характеристика на децата с възпалителни чревни заболявания	26
5.2.	Лабораторна диагностика при децата с възпалителни чревни заболявания	27
5.3.	Образна и патохистологична диагностика при децата с възпалителни чревни заболявания	32
6.	Заключение	34
7.	Изводи	34
8.	Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд	35
9.	Приноси на дисертационния труд	36

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

вкл.	включително
г.	година, години
гр.	град
м.	месец
мин.	минути
РНК	рибонуклеинова киселина
СУЕ	скорост на утаяване на еритроцитите
съавт.	съавтори
табл.	таблица
УМБАЛ	университетска многопрофилна болница за активно лечение
фиг.	фигура
щ. д.	щатски долари
ANOVA	analysis of variance
c-ANCA	cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
CI	confidence interval, доверителен интервал
mg	milligram
mL	milliliter
ng	nanogram
p-ANCA	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
PCDAI	педиатричен индекс за активността на болестта на Крон
PUCAI	педиатричен индекс за активността на улцерозния колит

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Възпалителните чревни заболявания обикновено започват в детската възраст, характеризират с хронично протичане и се усложняват с напредване на възрастта. Въпреки реалния напредък през последните години, ефективността на консервативното лечение на пациентите все още не отговаря на съвременните изисквания. Заболяемостта и болестността от болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит постоянно нарастват в световен мащаб и в нашата страна. Своевременната им прецизна диагностика при децата и юношите е сериозно предизвикателство поради голямото разнообразие на клиничната симптоматика и динамиката на лабораторните показатели и находките на образните изследвания.

Използваните понастоящем констелации от традиционни клинични и лабораторни изследвания в съчетание с все по-популярните специфични маркери както за диагностициране на болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит, така и за дефинитивното разграничаване между самите тях и привидно подобните функционални гастроинтестинални нарушения и някои други по-чести и по-редки доброкачествени и злокачествени заболявания на червата при децата и възрастните са обект на интензивни проучвания през последните няколко години.

Открояват се специфични динамични изменения в стойностите на някои диагностични и диференциално-диагностични параметри на тежестта на анемията и възпалението по време на пристъпите и ремисиите на тези хронични заболявания, които допринасят в различна степен за поставянето на окончателната диагноза. Някои съвременни биомаркери, между които и фекалният калпротектин, се използват все по-широко и у нас. Решаваща роля играят положителните находки от образните изследвания, които вече са рутинна практика. Докато диагностичните аспекти на хроничния улцерозен колит, болестта на Крон и неспецифичния колит при възрастните пациенти са проучени от редица български автори, изследванията при децата и юношите в България са твърде оскъдни и фрагментарни. Това е основният ни стимул да проведем настоящото комплексно проучване върху модерните методи на диагностика на тези заболявания на базата на дългогодишния ни опит в областта на педиатричната гастронтерология.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото проучване е да се анализира индивидуализираното диагностично поведение при деца и юноши с възпалителни чревни заболявания с оглед на неговото усъвършенстване.

Задачите за изпълнението на поставената цел са следните:

1. Да проучим клиничните особености на болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит при децата и юношите.

2. Да оценим диагностичната и диференциално-диагностичната стойност на лабораторната диагностика при децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит.

3. Да изследваме експресията на някои микроРНК при децата с болест на Крон и улцерозен колит (пробите са взети при първа хоспитализация по повод на екзацербация).

4. Да оценим диагностичната и диференциално-диагностичната стойност на образната и патохистологична диагностика при тези заболявания в детската и юношеска възраст.

5. Да разработим алгоритъм за диагностика на възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст.

РАБОТНА ХИПОТЕЗА

Разработената от нас оригинална констелация от съвременни методи за диагностика и диференциална диагноза е достатъчно ефективна и приложима при децата и юношите с възпалителни чревни заболявания.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

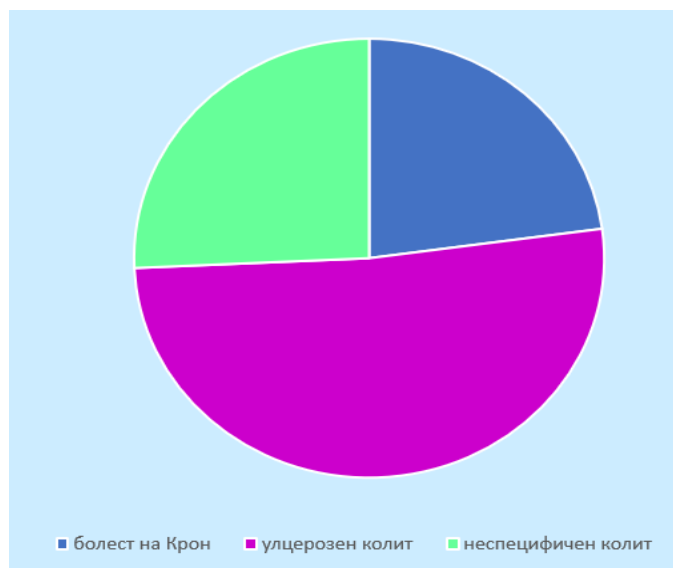
Настоящото ретроспективно/проспективно моноцентрово проучване е проведено в Катедрата по педиатрия на Факултета по медицина при Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна през периода между 1.I.2008 г. и 31.VII.2020 г. вкл. Изследването на микроРНК стартира след разрешение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ).

Изследвани са общо 76 деца, хоспитализирани по повод на възпалителни чревни заболявания. Те са на средна възраст от $13,54 \pm 3,13$ г. (между две и 17 г.). Момчетата са общо 41 на средна възраст от $13,54 \pm 3,49$ г. (между две и 17 г.), а момичетата - общо 35 на средна възраст от $13,54 \pm 2,69$ г. (между две и 17 г.). Касае се за три заболявания: болест на Крон (с 27 болни), улцерозен колит (с 36 болни) и неспецифичен колит (с 13 болни).

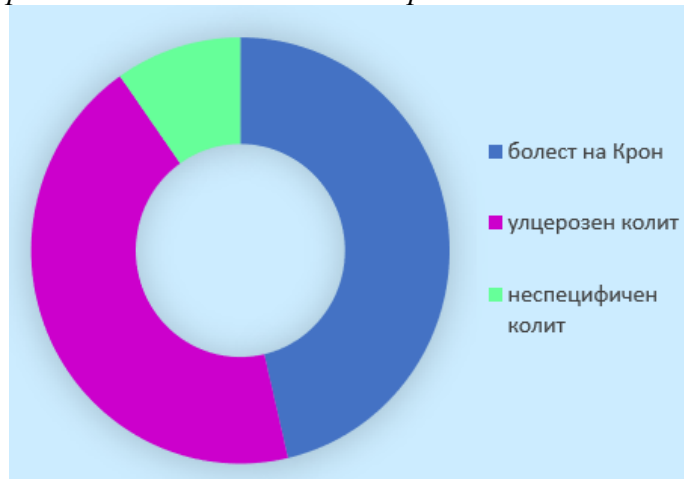
Разпределенията на всички хоспитализирани деца, на момчетата и момичетата според диагнозата на заболяването се виждат на фиг. 1 - фиг. 3.



Фиг. 1. Разпределение на всички хоспитализирани деца според диагнозата на заболяването

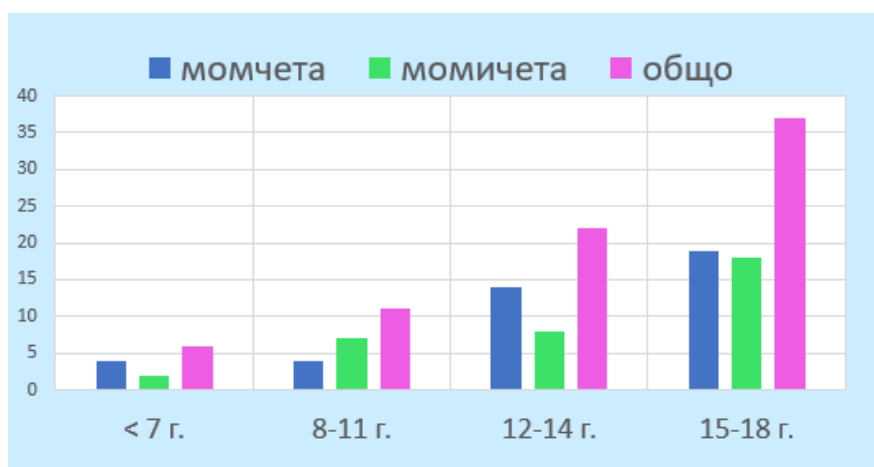


Фиг. 2. Разпределение на момчетата според диагнозата на заболяването



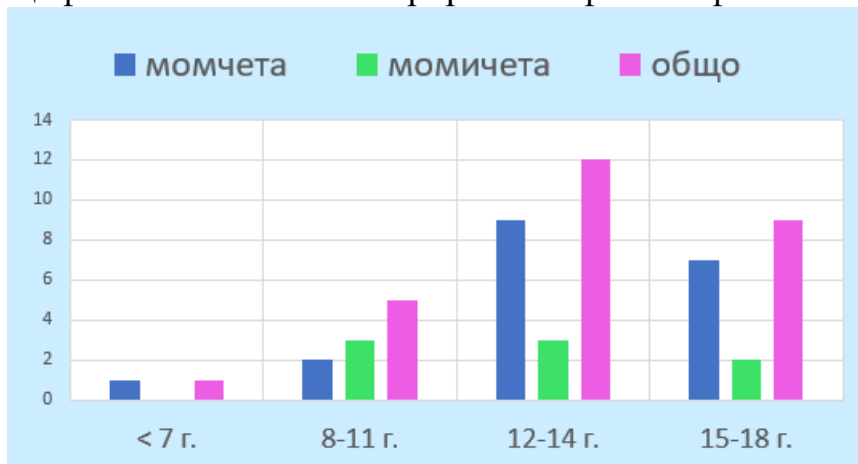
Фиг. 3. Разпределение на момичетата според диагнозата на заболяването

Разпределението на хоспитализирани деца по пол и възрастови групи е показано на фиг. 4.

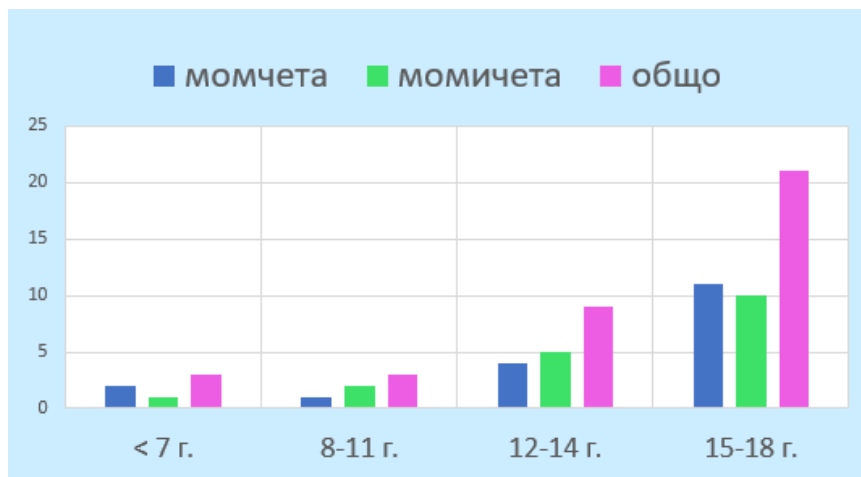


Фиг. 4. Разпределение на всички хоспитализирани деца по пол и възрастови групи

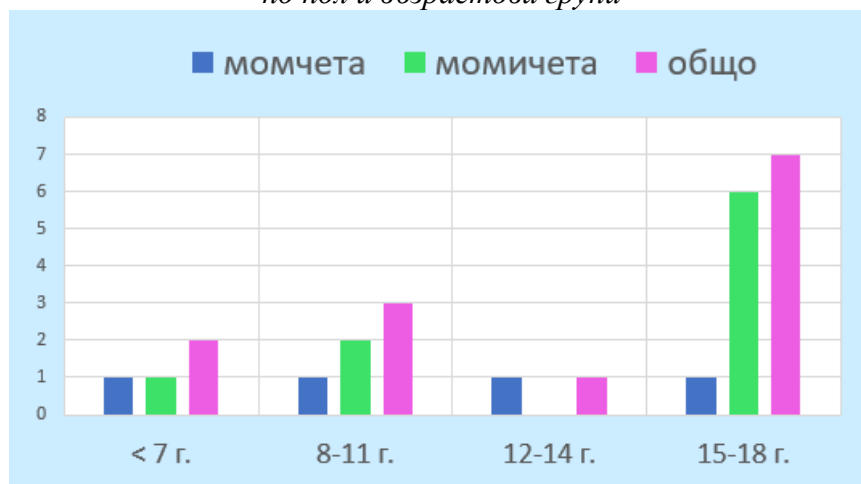
Разпределенията на хоспитализирани деца с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит са илюстрирани на фиг. 5 - фиг. 7.



Фиг. 5. Разпределение на хоспитализираните деца с болест на Крон по пол и възрастови групи



Фиг. 6. Разпределение на хоспитализираните деца с улцерозен колит по пол и възрастови групи



Фиг. 7. Разпределение на хоспитализираните деца с неспецифичен колит по пол и възрастови групи

3.2. Методи

При анализа на документацията на децата обърнахме специално внимание на констелацията от различни клинични, лабораторни (хематологични и биохимични показатели и биологични маркери) и образни диагностични изследвания. Отчитаме поне две стойности на конкретните показатели - при хоспитализацията на децата и при изписването им от болницата.

Касае се за обективна оценка на диагностичната стойност на следните показатели и изследвания:

клинични особености на заболяването: тежест на заболяването (лека, средно тежка и тежка); оценка на педиатричния индекс за активността на болестта на Крон (PCDAI) и на педиатричния индекс за активността на улцерозния колит (PUCAI); брой на хоспитализациите; брой на сериозните придружаващи заболявания и органна локализация на възпалителния процес;

хематологични показатели: концентрация на хемоглобина; брой на еритроцитите и брой на левкоцитите;

биохимични показатели: концентрация на серумното желязо, фибриногена и С-реактивния протеин;

биологични маркери: фекален калпротектин; p-ANCA; c-ANCA; експресия на 11 различни серумни микроРНК, изследвани с помощта на верижна полимеразна реакция в реално време при 22 деца с болест на Крон, 13 деца с улцерозен колит и 20 клинично здрави деца. Тези микроРНК са следните: miRNA16-a, miRNA21, miRNA122, miRNA125-a, miRNA131-a, miRNA142-3p, miRNA196-b, miRNA642-3b, miRNA155, miRNA195 и miRNA223;

образни изследвания: абдоминална ехография; компютърна томография; фиброгастроуденоскопия; фиброколоноскопия и хистопатологично изследване на материал от биопсията на чревния тракт.

Резултатите са обработени статистически с дескриптивен, вариационен, корелационен (коефициент на Pearson и χ^2) и дисперсионен еднофакторен анализ ANOVA и Post Hoc тест на Scheffe, както и с тест по двойки. Статистическа достоверност според *t*-критерия на Стюдънт-Фишер е отчетена при уровень на значимост $p < 0,05$. Използван е програмният продукт SPSS, version 22.0.

4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

4.1. Клинични особености на възпалителните чревни заболявания

Ние анализираме някои съществени характеристики на клиничното проявление на трите възпалителни чревни заболявания при хоспитализираните деца и юноши.

4.1.1. Тежест на възпалителните чревни заболявания и придружаваща заболяемост

Разпределенията на децата според тежестта на заболяванията и броя на хоспитализациите са представени на табл. 1 и табл. 2.

Налице са статистически достоверни разлики по отношение на честотата както на леката форма на улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=3,28$; $p<0,001$), така и на средно тежката форма на болестта на Крон и неспецифичния колит ($t=2,02$; $p<0,05$) и на улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=2,07$; $p<0,05$).

Табл. 1. Разпределение на децата според тежестта на заболяванията

Заболяване	лека форма		средно тежка форма		тежка форма	
	п	%	п	%	п	%
болест на Крон	0	0	17	62,96	10	37,04
улцерозен колит	11	30,56	19	52,78	6	16,66
неспецифичен колит	10	76,92	3	23,08	0	0
общо	21	27,63	39	51,32	16	21,05

Табл. 2. Разпределение на децата според броя на хоспитализациите

Заболяване	Една		две-три		четири-шест		осем-осемнадесет	
	п	%	п	%	п	%	п	%
болест на Крон	13	48,16	9	33,33	2	7,41	3	11,10
улцерозен колит	18	50,00	12	33,33	4	11,11	2	5,56
неспецифичен колит	11	84,62	2	15,38	0	0	0	0
общо	42	55,26	23	30,25	6	7,89	5	6,60

Стойностите на броя на хоспитализациите на децата с трите заболявания са съпоставени на табл. 3 и табл. 4.

Табл. 3. Брой на хоспитализациите на децата с трите заболявания

Заболяване	ср. аритм.	станд. отклон.	станд. грешка	СІ от 95%		миним.	максим.
				от	до		
болест на Крон	2,96	3,75	0,72	1,48	4,45	1	18
улцерозен колит	2,47	2,56	0,43	1,61	3,34	1	12
неспецифичен колит	1,15	0,38	0,10	0,93	1,38	1	2
общо	2,42	2,89	0,33	1,76	3,08	1	18

Табл. 4. Сравняване на средния брой на хоспитализациите на децата между трите заболявания

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		p
				от	до	
болест на Крон	улцерозен колит	0,49	0,73	-1,33	2,31	0,80
	неспецифичен колит	1,81	0,96	-0,60	4,22	0,18
улцерозен колит	болест на Крон	-0,49	0,73	-2,31	1,33	0,80
	неспецифичен колит	1,32	0,92	-0,99	3,63	0,37
неспецифичен колит	болест на Крон	-1,81	0,96	-4,22	0,60	0,18
	улцерозен колит	-1,32	0,92	-3,63	0,99	0,37

Разпределението на децата според броя на придружаващите заболявания е посочено на табл. 5.

Табл. 5. Разпределение на децата според броя на придружаващите заболявания

Заболяване	едно		две		три		четири-шест	
	N	%	n	%	n	%	n	%
болест на Крон	6	31,59	6	31,59	4	21,05	3	15,77
улцерозен колит	10	45,45	6	27,27	3	13,64	3	13,64
неспецифичен колит	4	33,33	5	41,67	2	16,67	1	8,33
общо	20	37,73	17	32,08	9	16,98	7	13,21

На табл. 6 са показани най-честите придружаващи заболявания при децата с трите заболявания.

Табл. 6. Честота на придружаващите заболявания при децата с трите заболявания

Придружаващи заболявания	болест на Крон	улцерозен колит	неспецифичен колит	общо
ентероколит, предизвикан от <i>Clostridium difficile</i>	3	6	1	10
Дуоденит	5	1	1	7
остър панкреатит	3	3	0	6
мезентериален лимфаденит	5	0	1	6
хроничен антрален гастрит	5	0	0	5
псориатичен артрит	1	1	0	2
хемороидална болест	0	2	0	2
чернодробна стеатоза	1	0	0	1
Целиакия	1	0	0	1
Холелитиаза	0	0	1	1
общо – заболявания	8	5	4	10
общо – болни	24	13	4	41

Стойностите на броя на придружаващите заболявания на децата с трите заболявания са съпоставени на табл. 7.

Табл. 7. Брой на придружаващите заболявания на децата с трите заболявания

Заболяване	ср. аритм.	станд. отклон.	станд. грешка	СІ от 95%		миним.	максим.
				от	до		
болест на Крон	2,42	1,54	0,35	1,68	3,16	1	6
улцерозен колит	2,00	1,19	0,25	1,47	2,53	1	5
неспецифичен колит	2,00	0,95	0,27	1,39	2,61	1	4
общо	2,15	1,28	0,17	1,80	2,50	1	6

Средният брой на придружаващите заболявания на децата с трите заболявания е съпоставен на табл. 8.

При сравняването на стойностите на PCDAI при децата с болест на Крон и на тези на PUCAI при децата с улцерозен колит се установяват статистически достоверни разлики между приемането и изписването на болните (съответно $p < 0,001$ и $p < 0,0001$) (табл. 9).

Табл. 8. Сравняване на средния брой на придружаващите заболявания на децата между трите заболявания

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	CI от 95%		p
				от	до	
болест на Крон	улцерозен колит	0,42	0,40	-0,59	1,44	0,58
	неспецифичен колит	0,42	0,47	-0,77	1,62	0,68
улцерозен колит	болест на Крон	-0,42	0,40	-1,44	0,59	0,58
	неспецифичен колит	0,00	0,46	-1,16	1,16	1,00
неспецифичен колит	болест на Крон	-0,42	0,47	-1,62	0,77	0,68
	улцерозен колит	0,00	0,46	1,00	-1,16	1,16

Табл. 9. Стойности на PCDAI и PUCAI при приемането и изписването

Показател	Изследване при	ср. аритм.	станд. отклон.	разлика на станд. грешка	t	p
PCDAI	приемане	61,82	11,68	3,52	4,56	<0,001
	изписване	31,14	13,25	5,99		
PUCAI	приемане	52,50	16,86	4,87	5,03	<0,0001
	изписване	23,33	11,35	3,28		

4.1.2. Органична локализация на заболяванията

Локализацията на възпалителния процес в дебелите и тънките черва на децата с улцерозен колит, болест на Крон и неспецифичен колит е демонстрирана на табл. 10. Касае се за широко разпространение на патологичния процес при нашите деца и юноши.

Табл. 10. Локализация на възпалителния процес на децата с трите заболявания

Локализация	улцерозен колит		болест на Крон		неспецифичен колит	
	n	%	n	%	n	%
дебело черво	10	27,78	12	44,44	12	92,31
право и сигмоидно черво	18	50,00	0	0	0	0
тънко черво	0	0	11	40,74	0	0
тънко и дебело черво	5	13,88	4	14,82	0	0
право черво	2	5,56	0	0	1	7,69
дебело и право черво	1	2,78	0	0	0	0
общо	36	100,00	27	100,00	13	100,00

4.2. Лабораторна диагностика при децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит

4.2.1. Диагностика на анемията

Разпределението на децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит, при които се установяват патологично намалени стойности на еритроцитите, хемоглобина и серумното желязо при приемането и изписването, е показано на табл. 11.

Табл. 11. Разпределение на децата с патологично намалени стойности на еритроцитите, хемоглобина и серумното желязо при приемането и изписването

Заболяване	при приемане		при изписване	
	n	%	n	%
еритроцити				
болест на Крон	4	18,18	1	8,33
улцерозен колит	11	36,67	2	28,57
неспецифичен колит	1	8,33	0	0
общо	16	25,00%	3	14,29
хемоглобин				
болест на Крон	17	62,96	6	28,57
улцерозен колит	19	52,78	10	34,48
неспецифичен колит	2	15,38	1	33,33
общо	38	50,00	17	32,08
серумно желязо				
болест на Крон	18	85,71	13	76,47
улцерозен колит	28	87,50	10	58,82
неспецифичен колит	6	54,55	0	0
общо	52	81,25	23	63,89

Средният брой на еритроцитите и средните концентрации на хемоглобина и серумното желязо на децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит са съпоставени на табл. 12 - табл. 14.

Установява се статистически значима разлика по отношение на честотата на патологично понижените стойности на еритроцитите при изписването на пациентите от болницата между улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=2,43$; $p=0,03$). Наблюдава се статистически достоверна разлика по отношение на стойностите на хемоглобина при децата с отделните заболявания при приемането на пациентите в болницата ($\chi^2=9,50$; $p=0,04$). Налице е умерена положителна, статистически значима корелационна зависимост ($\rho=0,29$; $p=0,01$). Касае се за статистически достоверни разлики по отношение на честотата на патологично понижените стойности на хемоглобина при приемането на пациентите в болницата както между болестта на Крон и неспецифичния колит ($t=4,46$; $p<0,001$), така и между улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=3,74$; $p<0,001$).

Табл. 12. Сравняване на средния брой на еритроцитите на децата между трите заболявания при приемането и изписването

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		Р
				от	до	
еритроцити при приемане						
болест на Крон	улцерозен колит	0,15	0,13	-0,17	0,47	0,51
	неспецифичен колит	-0,10	0,16	-0,51	0,31	0,84
улцерозен колит	болест на Крон	-0,15	0,13	-0,47	0,17	0,51
	неспецифичен колит	-0,25	0,16	-0,64	0,14	0,29
неспецифичен колит	болест на Крон	0,10	0,16	-0,31	0,51	0,84
	улцерозен колит	0,25	0,16	-0,14	0,64	0,29
еритроцити при изписване						
болест на Крон	улцерозен колит	0,20	0,17	-0,26	0,66	0,51
	неспецифичен колит	-0,08	0,28	-0,82	0,65	0,96
улцерозен колит	болест на Крон	-0,20	0,17	-0,66	0,26	0,51
	неспецифичен колит	-0,29	0,29	-1,06	0,49	0,62
неспецифичен колит	болест на Крон	0,08	0,28	-0,65	0,82	0,96
	улцерозен колит	0,29	0,29	-0,49	1,06	0,62

Табл. 13. Сравняване на средната концентрация на хемоглобина на децата между трите заболявания при приемането и изписването

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		Р
				от	до	
хемоглобин при приемане						
болест на Крон	улцерозен колит	-0,13	0,13	-0,45	0,19	0,61
	неспецифичен колит	-0,48	0,17	-0,91	0,05	0,03
улцерозен колит	болест на Крон	0,13	0,13	-0,19	0,45	0,61
	неспецифичен колит	-0,35	0,16	-0,76	0,07	0,12
неспецифичен колит	болест на Крон	0,48	0,17	-0,05	0,91	0,03
	улцерозен колит	0,35	0,16	-0,07	0,76	0,12
хемоглобин при изписване						
болест на Крон	улцерозен колит	0,06	0,14	-0,29	0,41	0,91
	неспецифичен колит	0,05	0,30	-0,70	0,79	0,99
улцерозен колит	болест на Крон	-0,06	0,14	-0,41	0,29	0,91
	неспецифичен колит	-0,01	0,29	-0,75	0,72	1,00
неспецифичен колит	болест на Крон	-0,05	0,30	-0,79	0,70	0,99
	улцерозен колит	0,01	0,29	-0,72	0,75	1,00

Разликите по отношение на честотата на патологично понижените стойности на серумното желязо при приемането на пациентите в болницата както между болестта на Крон и неспецифичния колит ($t=2,64$; $p<0,02$), така и между улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=3,97$; $p<0,01$), са статистически значими. При изписването на болните тази достоверност е още по-силно изразена ($p<0,0001$) (табл. 14).

Табл. 14. Сравняване на средната концентрация на серумното желязо на децата между трите заболявания при приемането и изписването

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		P
				от	до	
серумно желязо при приемане						
болест на Крон	улцерозен колит	0,02	0,12	-0,28	0,31	0,99
	неспецифичен колит	-0,40	0,16	-0,80	0,01	0,04
улцерозен колит	болест на Крон	-0,02	0,12	-0,31	0,28	0,99
	неспецифичен колит	-0,42	0,15	-0,79	0,05	0,02
неспецифичен колит	болест на Крон	0,40	0,16	0,01	0,80	0,04
	улцерозен колит	0,42	0,15	0,05	0,79	0,02
серумно желязо при изписване						
болест на Крон	улцерозен колит	-0,18	0,34	-1,04	0,68	0,87
	неспецифичен колит	-4,27	0,73	-6,14	-2,39	0,0001
улцерозен колит	болест на Крон	0,18	0,34	-0,68	1,04	0,87
	неспецифичен колит	-4,09	0,73	-5,97	-2,21	0,0001
неспецифичен колит	болест на Крон	4,27	0,73	2,39	6,14	0,0001
	улцерозен колит	4,09	0,73	2,21	5,97	0,0001

На табл. 15 се виждат средните стойности на тези три показателя на анемията при болестта на Крон и улцерозния колит при приемането и изписването на децата.

Табл. 15. Средни стойности на показателите на анемията при болестта на Крон и улцерозния колит при приемането и изписването

Показател	Изследване при	ср. аритм.	станд. отклон.	разлика на станд. грешка	t	P
болест на Крон						
еритроцити	Приемане	4,56	0,89	0,26	-2,79	0,017
	Изписване	5,07	0,62	0,18		
хемоглобин	Приемане	109,48	16,9	3,70	-5,07	<0,001
	Изписване	123,90	15,00	3,37		
серумно желязо	Приемане	4,41	3,95	1,02	-1,71	0,11
	изписване	6,58	3,97	1,03		
улцерозен колит						
еритроцити	Приемане	4,17	0,55	0,21	-0,55	0,60
	Изписване	4,22	0,57	0,21		
хемоглобин	Приемане	108,14	18,59	3,45	-5,44	<0,001
	Изписване	121,24	15,76	2,93		
серумно желязо	Приемане	5,23	5,01	1,21	-3,18	0,006
	Изписване	9,95	6,19	1,50		

След проведеното болнично лечение е налице статистически значимо повишаване както на средния брой на еритроцитите и на средната концентрация на хемоглобина при децата с болест на Крон (съответно $t=-2,79$;

$p=0,017$ и $t=-5,07$; $p<0,001$), така и на средните концентрации на хемоглобина и серумното желязо при децата с улцерозен колит (съответно $t=-5,44$; $p<0,001$ и $t=-3,18$; $p=0,006$).

4.2.2. Показатели на възпалението

Разпределението на децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит, при които се установяват патологично повишени стойности на левкоцитите, фибриногена и С-реактивния протеин при приемането и намалени стойности при изписването, е показано на табл. 16.

Табл. 16. Разпределение на децата с патологично повишени стойности на левкоцитите, фибриногена и С-реактивния протеин при приемането и намалени при изписването

Заболяване	при приемане		при изписване	
	п	%	п	%
левкоцити				
болест на Крон	13	48,15	6	35,30
улцерозен колит	22	61,11	9	31,03
неспецифичен колит	2	15,39	0	0
Общо	37	48,68	15	30,61
фибриноген				
болест на Крон	7	29,17	4	36,36
улцерозен колит	8	36,36	2	15,38
неспецифичен колит	0	0	0	0
Общо	15	26,78	6	24,00
С-реактивен протеин				
болест на Крон	18	72,00	8	53,33
улцерозен колит	15	57,69	7	58,33
неспецифичен колит	2	28,57	0	0
Общо	35	60,34	15	51,72

Наблюдават се статистически достоверни разлики по отношение както на стойностите на левкоцитите при децата с отделните заболявания при приемането на пациентите в болницата ($\chi^2=11,74$; $p=0,019$), така и на честотата на патологично повишените им стойности между болестта на Крон и неспецифичния колит при приемането на пациентите в болницата ($t=2,36$; $p<0,05$).

Средният брой на левкоцитите и средните концентрации на С-реактивния протеин на децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит са съпоставени на табл. 17 и табл. 18.

Налице е статистически значима разлика по отношение на честотата на патологичните стойности на С-реактивния протеин при приемането на пациентите от болницата между болестта на Крон и неспецифичния колит ($t=3,35$; $p<0,01$).

Табл. 17. Сравняване на средния брой на левкоцитите на децата между трите заболявания при приемането и изписването

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		p
				от	до	
левкоцити при приемане						
болест на Крон	улцерозен колит	-0,13	0,13	-0,45	0,19	0,60
	неспецифичен колит	0,41	0,17	-0,02	0,83	0,06
улцерозен колит	болест на Крон	0,13	0,13	-0,19	0,45	0,60
	неспецифичен колит	0,53	0,16	0,13	0,94	0,006
неспецифичен колит	болест на Крон	-0,41	0,17	-0,83	0,02	0,06
	улцерозен колит	-0,53	0,16	-0,94	-0,13	0,006
левкоцити при изписване						
болест на Крон	улцерозен колит	0,02	0,16	-0,40	0,43	0,99
	неспецифичен колит	0,29	0,34	-0,56	1,15	0,69
улцерозен колит	болест на Крон	-0,02	0,16	-0,43	0,40	0,99
	неспецифичен колит	0,28	0,33	-0,55	1,10	0,70
неспецифичен колит	болест на Крон	-0,29	0,34	-1,15	0,56	0,69
	улцерозен колит	-0,28	0,33	-1,10	0,55	0,70

Табл. 18. Съпоставяне на средната концентрация на С-реактивния протеин на децата между трите заболявания при приемането и изписването

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		p
				от	до	
С-реактивен протеин при приемане						
болест на Крон	улцерозен колит	-0,14	0,13	-0,48	0,20	0,57
	неспецифичен колит	-0,43	0,21	-0,95	0,09	0,12
улцерозен колит	болест на Крон	0,14	0,13	-0,20	0,48	0,57
	неспецифичен колит	-0,29	0,21	-0,81	0,23	0,37
неспецифичен колит	болест на Крон	0,43	0,21	-0,09	0,95	0,12
	улцерозен колит	0,29	0,21	-0,23	0,81	0,37
С-реактивен протеин при изписване						
болест на Крон	улцерозен колит	0,05	0,20	-0,46	0,56	0,97
	неспецифичен колит	-0,53	0,38	-1,52	0,45	0,39
улцерозен колит	болест на Крон	-0,05	0,20	-0,56	0,46	0,97
	неспецифичен колит	-0,58	0,39	-1,59	0,42	0,34
неспецифичен колит	болест на Крон	0,53	0,38	-0,45	1,52	0,39
	улцерозен колит	0,58	0,39	-0,42	1,59	0,34

На табл. 19 са демонстрирани средните стойности на тези три показателя на възпалението при болестта на Крон и улцерозния колит при приемането и изписването на децата.

Табл. 19. Средни стойности на показателите на възпалението при болестта на Крон и улцерозния колит при приемането и изписването

Показател	Изследване при	ср. аритм.	станд. отклон.	разлика на станд. грешка	t	p
болест на Крон						
левкоцити	приемане	12,06	7,66	1,86	1,80	0,09
	изписване	9,16	2,64	0,64		
фибриноген	приемане	4,26	1,29	0,39	-0,70	0,50
	изписване	6,73	11,28	3,40		
С-реактивен протеин	приемане	40,34	34,53	8,95	4,26	<0,001
	изписване	12,88	18,51	4,78		
улцерозен колит						
левкоцити	приемане	13,72	6,78	1,25	4,09	<0,001
	изписване	9,13	3,02	0,56		
фибриноген	приемане	4,68	1,89	0,53	1,83	0,09
	изписване	3,42	1,64	0,46		
С-реактивен протеин	приемане	131,35	28,87	8,71	1,42	0,19
	изписване	7,69	7,27	2,19		

Средният брой на левкоцитите при децата с улцерозен колит е статистически значимо по-голям, отколкото при тези с неспецифичен колит ($p=0,006$) не само при хоспитализацията им (табл. 17), но и при приемането в болницата, отколкото при изписването им ($p<0,001$) (табл. 19). Средните стойности на С-реактивния протеин при децата с болест на Крон са статистически достоверно по-големи при приемането, отколкото при изписването на болните ($p<0,001$) (табл. 19).

Средната концентрация на фибриногена на децата между трите заболявания при хоспитализацията им е сравнена на табл. 20.

Табл. 20. Сравняване на средната концентрация на фибриногена на децата между трите заболявания при приемането

Болни (I)	Болни (J)	ср. разлика (I-J)	станд. грешка	СІ от 95%		p
				от	до	
болест на Крон	улцерозен колит	-0,16	0,15	-0,54	0,23	0,59
	неспецифичен колит	0,31	0,19	-0,18	0,79	0,29
улцерозен колит	болест на Крон	0,16	0,15	-0,23	0,54	0,59
	неспецифичен колит	0,46	0,20	-0,03	0,96	0,07
неспецифичен колит	болест на Крон	-0,31	0,19	-0,79	0,18	0,29
	улцерозен колит	-0,46	0,20	-0,96	0,03	0,07

Фекалният калротектин е с патологично повишени концентрации при всички изследвани 27 деца, а именно - при 16 деца - с болест на Крон, при 10 деца - с улцерозен колит и при едно дете - с неспецифичен колит.

4.2.3. Микрорибонуклеинови киселини при децата с възпалителни чревни заболявания

Резултатите от изследването на експресията на 11 микроРНК при 22 деца с болест на Крон, 13 деца с улцерозен колит и 20 клинично здрави деца са систематизирани в табл. 21 - табл. 23.

Табл. 21. Стойности на 11 микроРНК при децата с болест на Крон

МикроРНК	средна стойност	стандартно отклонение	максимална стойност	минимална стойност
miRNA122	1,97	2,39	9,17	0,07
miRNA142-3p	2,15	2,58	12,56	0,38
miRNA196-b	1,46	1,75	8,67	0,36
miRNA642-3b	1,88	2,00	8,39	0,13
miRNA155	1,44	1,63	7,64	0,18
miRNA131-a	2,62	3,96	19,18	0,19
miRNA125-a	1,58	2,08	10,31	0,17
miRNA16-a	0,88	2,22	4,59	0,29
miRNA21	1,78	2,86	13,70	0,26
miRNA223	3,21	5,56	22,62	0,26
miRNA195	0,71	0,54	2,82	0,07

Табл. 22. Стойности на 11 микроРНК при децата с улцерозен колит

МикроРНК	средна стойност	стандартно отклонение	максимална стойност	минимална стойност
miRNA122	3,38	5,07	17,91	0,18
miRNA142-3p	1,49	1,42	4,01	0,11
miRNA196-b	1,69	1,45	4,24	0,19
miRNA642-3b	1,46	2,02	7,92	0,32
miRNA155	1,58	1,64	5,91	0,16
miRNA131-a	1,45	1,43	4,62	0,22
miRNA125-a	1,59	1,62	5,42	0,19
miRNA16-a	2,19	2,28	8,29	0,13
miRNA21	1,58	2,01	7,48	0,08
miRNA223	1,61	1,45	5,57	0,12
miRNA195	1,92	2,11	7,49	0,19

Стойността на микроРНК195 е статистически достоверно (с 2,70 пъти) по-висока при децата с улцерозен колит, отколкото при тези с болест на Крон ($t=2,03$; $p<0,05$). Стойността на микроРНК16-a е с 2,49 пъти по-висока, а тази на микроРНК122 - с 1,72 пъти по-висока при пациентите с улцерозен колит, отколкото при тези с болест на Крон. Стойността на микроРНК223 е с 1,99 пъти по-висока, тази на микроРНК131-a - с 1,81 пъти по-висока, а тази на микроРНК142-3p - с 1,44 пъти по-висока при пациентите с болест на Крон, отколкото при тези с улцерозен колит. Стойностите на експресията на всички

микроРНК са по-високи при пациентите, отколкото при здравите деца. Само стойностите на микроРНК142-3p и микроРНК642-b3 са статистически значимо по-високи при децата с болест на Крон, отколкото при здравите деца (съответно $t=2,05$; $p<0,05$ и $t=2,00$; $p<0,05$).

Таблица № 23. Стойности на 11 микроРНК при здравите деца

МикроРНК	средна стойност	стандартно отклонение	максимална стойност	минимална стойност
miRNA122	0,90	1,19	3,72	0,04
miRNA142-3p	1,00	0,57	2,35	0,01
miRNA196-b	1,00	0,69	2,69	0,12
miRNA642-3b	1,00	0,43	3,14	0,17
miRNA155	1,00	0,80	3,63	0,05
miRNA131-a	1,00	0,92	3,59	0,04
miRNA125-a	1,00	0,81	2,79	0,11
miRNA16-a	1,00	1,20	5,16	0,05
miRNA21	0,95	0,95	4,55	0,04
miRNA223	1,00	1,42	5,82	0,06
miRNA195	1,00	1,40	6,40	0,06

4.3. Образна и патохистологична диагностика при децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит

На табл. 24 са представени резултатите от образните и патохистологични изследвания на децата с трите заболявания

Табл. 24. Най-чести диагнози и находки при образните изследвания на децата с трите заболявания

Диагноза и находка	улцерозен колит	болест на Крон	неспецифичен колит	общо
	абдоминална ехография			
аероколия	20	9	9	38
задебелени чревни бримки	0	2	0	2
общо – находки	1	2	1	2
общо – болни	20	11	9	40
компютърна томография				
задебелена стена на илеума	0	3	0	3
терминален илеит	1	1	0	2
общо - диагноза и находка	1	2	0	2
общо – болни	1	4	0	5
фиброгастродуоденоскопия				
хроничен дуоденит	0	5	1	6
еритемо-антрален гастрит	0	5	0	5
хроничен гастродуоденит	0	3	0	3
общо – диагнози	0	3	1	3
общо – болни	0	13	1	14

	фиброколоноскопия			
хроничен неспецифичен колит	0	0	9	9
хиперемия на лигавица	2	0	5	7
язвени лезии	6	0	0	6
оточна чревна лигавица	0	1	5	6
Ерозии	0	5	1	6
общо - диагноза и находки	2	2	4	5
общо – болни	8	6	20	34
	патохистология			
хроничен улцерозен колит	3	0	0	3
неспецифичен колит	0	2	0	2
лимфоплазмоцитарна инфилтрация	2	0	0	2
общо - диагнози и находка	2	1	0	3
общо – болни	5	2	0	7

Виждат се патологичните находки и конкретни диагнози при използването на абдоминалната ехография, компютърната томография, фиброгастроуденоскопията, фиброколоноскопията и патохистологията при децата с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит. Касае се за голям брой конкретни заболявания на стомашно-чревния тракт и патологични находки при децата с тези три окончателно установени възпалителни чревни заболявания. Това доказва важната диагностична и диференциално-диагностична роля на тези методи на образна диагностика при тези заболявания в детската и юношеска възраст.

4.4. Корелационни зависимости между отделните анализирани показатели

Резултатите от корелационния анализ по Pearson на зависимостта между стойностите на PCDAI при децата с болест на Крон и стойностите на PUCAI при децата с улцерозен колит, от една страна, и средните стойности на показателите за тежестта на анемията и на възпалението при хоспитализацията и изписването на децата от болницата, от друга страна, са обобщени на табл. 25 и табл. 26.

Табл. 25. Корелационен анализ на показателите на анемията и стойностите на PCDAI и PUCAI при приемането и изписването

	еритроцити		хемоглобин		серумно желязо	
	приемане	изписване	приемане	изписване	приемане	изписване
	болест на Крон					
	изследване на PCDAI при приемане					
брой болни	13	6	13	11	11	9
Pearson (r)	-0,25	0,09	-0,58	-0,58	-0,33	-0,05
p	0,41	0,85	0,004	0,06	0,32	0,89
	изследване на PCDAI при изписване					

брой болни	11	4	11	9	9	8
Pearson (r)	0,18	0,61	0,57	0,53	-0,36	-0,46
p	0,59	0,39	0,07	0,14	0,34	0,25
улцерозен колит						
изследване на PUCAI при приемане						
брой болни	13	5	13	10	12	7
Pearson (r)	-0,34	-0,82	-0,52	-0,61	-0,17	-0,61
p	0,03	0,09	0,07	0,06	0,59	0,78
изследване на PUCAI при изписване						
брой болни	12	4	12	9	11	7
Pearson (r)	0,05	-0,24	-0,13	-0,14	-0,07	-0,24
p	0,89	0,76	0,68	0,73	0,84	0,60

Табл. 26. Корелационен анализ на показателите на възпалението и стойностите на PCDAI и PUCAI при приемането и изписването

	левкоцити		фибриноген		С-реактивен протеин	
	приемане	изписване	приемане	изписване	приемане	изписване
болест на Крон						
изследване на PCDAI при приемане						
брой болни	13	8	12	5	13	9
Pearson (r)	-0,19	-0,41	0,37	0,03	0,17	0,03
p	0,53	0,31	0,23	0,96	0,57	0,94
изследване на PCDAI при изписване						
брой болни	11	6	10	4	11	7
Pearson (r)	0,24	0,62	-0,18	-0,35	-0,09	0,27
p	0,47	0,19	0,62	0,65	0,77	0,56
улцерозен колит						
изследване на PUCAI при приемане						
брой болни	13	10	12	7	11	6
Pearson (r)	0,33	-0,35	0,09	-0,42	0,21	0,32
p	0,28	0,33	0,78	0,35	0,53	0,54
изследване на PUCAI при изписване						
брой болни	12	9	11	6	10	6
Pearson (r)	-0,34	0,19	-0,24	-0,52	-0,30	-0,23
p	0,28	0,61	0,48	0,29	0,39	0,66

Наблюдават се както значителна отрицателна, статистически достоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI и средната концентрация на хемоглобина при хоспитализацията ($r=-0,58$; $p=0,004$), така и значителна положителна, но статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI и средния брой на левкоцитите при изписването на децата ($r=0,62$; $p=0,19$).

Установяват се както умерена отрицателна, статистически достоверна корелационна зависимост между стойността на PUCAI и средния брой на еритроцитите при хоспитализацията ($r=-0,34$; $p=0,03$), така и силна отрицателна, статистически незначима корелационна зависимост между тази стойност и средния брой на еритроцитите при изписването на децата ($r=-0,82$;

$p=0,09$). Корелационните зависимости между стойностите на PUCAI и средните концентрации на хемоглобина при хоспитализацията и при изписването на децата също са значителни отрицателни, статистически недостоверни (съответно $r=-0,52$; $p=0,07$ и $r=-0,61$; $p=0,06$).

Резултатите от корелационния анализ по Pearson на зависимостта между стойностите на PCDAI и PUCAI при хоспитализацията и изписването от болницата на децата с болест на Крон и улцерозен колит, от една страна, и средните стойности на фекалния калпротектин, от друга страна, са сравнени на табл. 27.

Табл. 27. Корелационен анализ на стойностите на фекалния калпротектин, PCDAI и PUCAI при приемането и изписването

	PCDAI		PUCAI	
	Изследване при			
	приемане	изписване	приемане	изписване
брой болни	8	7	8	7
Pearson (r)	0,79	-0,48	0,57	-0,14
p	0,02	0,27	0,14	0,77

Установяват се както силна положителна, статистически значима корелационна зависимост между стойността на PCDAI и средната концентрация на фекалния калпротектин при хоспитализацията на децата с болест на Крон ($r=0,79$; $p=0,02$), така и значителна положителна, но статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PUCAI и средната концентрация на фекалния калпротектин при хоспитализацията на децата с улцерозен колит ($r=0,57$; $p=0,14$).

Резултатите от корелационния анализ по Pearson на зависимостта между стойностите на PCDAI и PUCAI при хоспитализацията и изписването от болницата на децата с болест на Крон и улцерозен колит, от една страна, и броя на придружаващите заболявания при отделния болен, от друга страна, са съпоставени на табл. 28.

Табл. 28. Корелационен анализ на броя на придружаващите заболявания и на стойностите на PCDAI и PUCAI при приемането и изписването

	PCDAI		PUCAI	
	Изследване при			
	приемане	изписване	приемане	изписване
брой болни	10	8	10	9
Pearson (r)	0,14	-0,60	0,58	0,49
p	0,71	0,12	0,08	0,18

Налице са както значителна отрицателна статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI при изписването на децата с болест на Крон и броя на придружаващите заболявания ($r=-0,60$;

$p=0,12$), така и значителна положителна статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PUCAI при приемането на децата с улцерозен колит ($r=0,58$; $p=0,08$).

Резултатите от корелационния анализ по Pearson на зависимостта между стойностите на PCDAI при децата с болест на Крон и на PUCAI на децата с улцерозен колит, от една страна, и средните стойности на p-ANCA и c-ANCA при хоспитализацията и изписването им от болницата, от друга страна, са сравнени на табл. 29.

Табл. 29. Корелационен анализ на стойностите на показателите p-ANCA, c-ANCA, PCDAI и PUCAI при приемането и изписването

	p-ANCA	c-ANCA
болест на Крон		
изследване на PCDAI при приемане		
брой болни	9	9
Pearson (r)	0,46	-0,08
P	0,21	0,83
изследване на PCDAI при изписване		
брой болни	8	8
Pearson (r)	-0,51	0,23
P	0,19	0,57
улцерозен колит		
изследване на PUCAI при приемане		
брой болни	8	8
Pearson (r)	0,23	0,00
P	0,59	1,00
изследване на PUCAI при изписване		
брой болни	8	8
Pearson (r)	-0,25	-0,42
P	0,55	0,29

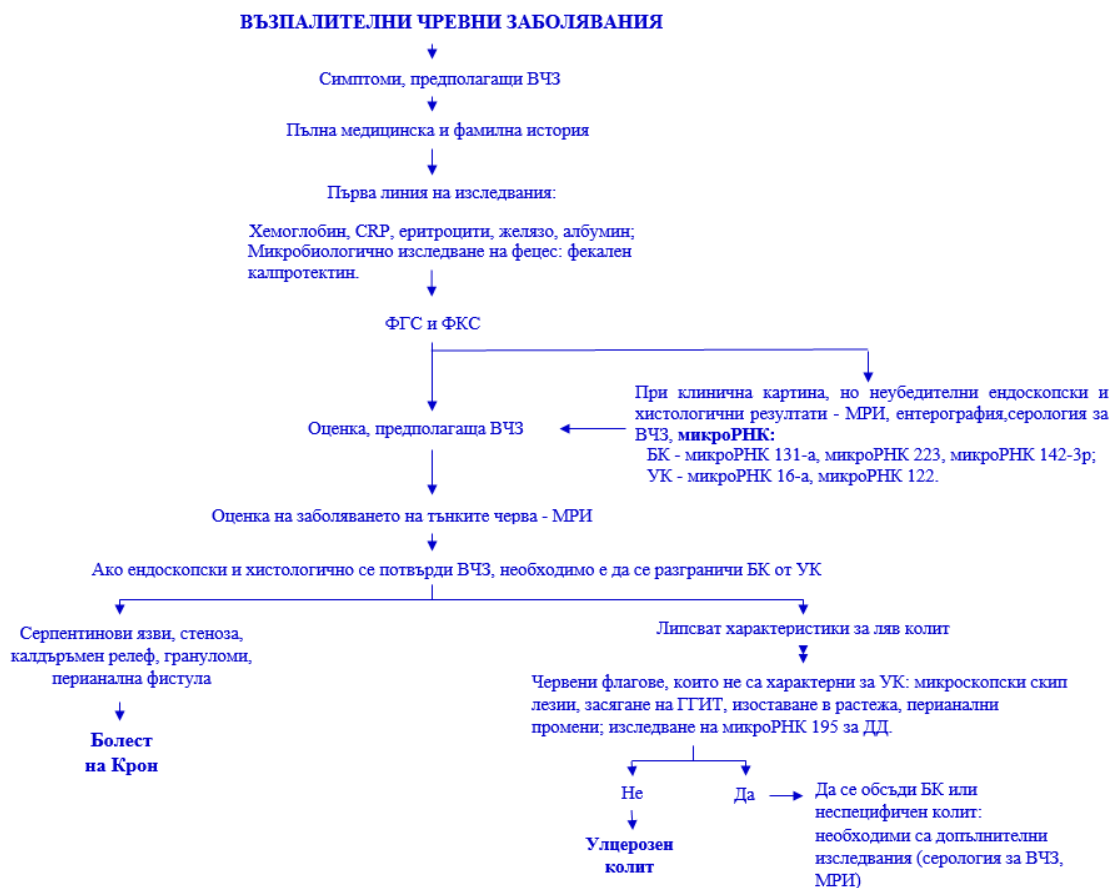
Налице са както умерена положителна и умерена отрицателна статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI съответно при приемането и изписването на децата с болест на Крон и показателя p-ANCA (съответно $r=0,46$; $p=0,21$ и $r=-0,51$; $p=0,19$), така и умерена отрицателна статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PUCAI и средната стойност на показателя c-ANCA при изписването на децата с улцерозен колит ($r=-0,42$; $p=0,29$).

Ние съпоставихме стойностите на шест микроРНК (микроРНК16-а, микроРНК122, микроРНК131-а, микроРНК142-3р, микроРНК195 и микроРНК223) с два показателя на анемията (концентрациите на хемоглобина и серумното желязо) и два показателя на възпалението (броя на левкоцитите и концентрацията на С-реактивния протеин) при пациентите с двете заболявания и контролната група от 20 здрави деца. Установява се умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между стойностите на микроРНК131а, от една страна, и броя на левкоцитите ($r=0,39$; $p=0,003$) и

концентрацията на С-реактивния протеин ($r=0,36$; $p<0,007$), от друга страна, при всички деца с болест на Крон и улцерозен колит. Наблюдава се слаба положителна статистически достоверна корелационна зависимост между стойностите на микроРНК16а, от една страна, и болните с улцерозен колит спрямо тези с болест на Крон ($r=0,27$; $p=0,043$), от друга страна. Налице е умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между стойностите на микроРНК122, от една страна, и С-реактивния протеин в контролната група ($r=0,469$; $p=0,037$), от друга страна. Доказва се значителна отрицателна статистически значима корелационна зависимост между стойностите на концентрациите на хемоглобина при болните с улцерозен колит, от една страна, и микроРНК122 ($r=-0,662$; $p=0,014$), микроРНК131а ($r=-0,632$; $p=0,02$) и микроРНК223 ($r=-0,642$; $p=0,018$), от друга страна. При децата с болест на Крон липсват статистически достоверни корелационни зависимости между стойностите на тези шест микроРНК, от една страна, и анализиранияте четири показателя на анемията и възпалението ($p>0,05$), от друга страна.

4.5. Диагностичен алгоритъм при възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст

На фиг. 8 е представен нашият оригинален диагностичен алгоритъм при възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст.



Фиг. 8. Диагностичен алгоритъм при възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Клинична характеристика на децата с възпалителни чревни заболявания

Средно тежко изразената форма на заболяването преобладава както при всички деца с трите заболявания (при 51,35%), така и при децата с болест на Крон (при 64%) и тези с улцерозен колит (при 52,78% от случаите). Следва леката форма - при 28,38% от всички деца, при 76,92% - от децата с неспецифичен колит и при 30,56% - от децата с улцерозен колит. С тежка форма са 20,27% от всички деца, 36,00% - от децата с болест на Крон и 16,66% - от децата с улцерозен колит. Разликите по отношение на честотата както на леката форма на улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=3,28$; $p<0,001$), така и на средно тежката форма на болестта на Крон и неспецифичния колит ($t=2,72$; $p<0,05$) и на улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=2,07$; $p<0,05$) са статистически достоверни.

Най-големи са броят и относителният дял на децата само с една хоспитализация - 42 или 55,26%, следвани тези с две и с три хоспитализации (съответно 15 или 19,73% и осем или 10,52% от случаите). Подобни са резултатите при децата с улцерозен колит - с честота съответно от 50,00%, 19,44% и 13,89% и при децата с болест на Крон - с честота съответно от 48,16%, 22,22% и 11,11% от случаите. Болшинството от децата с неспецифичен колит са само с една хоспитализация - 11 или 84,62% от случаите. Средният брой на хоспитализациите е най-голям при децата с болест на Крон ($2,96\pm 3,75$), следван от този при децата с улцерозен колит ($2,47\pm 2,56$) и този при децата с неспецифичен колит ($1,15\pm 0,38$).

Най-големи са броят и относителният дял на децата само с едно сериозно придружаващо заболяване - 20 или 37,73%, следвани тези с две и с три придружаващи заболявания (съответно 17 или 32,08% и девет или 16,98% от случаите). Относителният дял на децата с улцерозен колит с едно, две и три придружаващи заболявания е съответно 45,45%, 27,27% и 13,64%, този на децата с болест на Крон - 31,59%, 31,59% и 21,05%, а този на децата с неспецифичен колит - 33,33%, 41,67% и 16,67%.

Общо 53 деца (69,74% от случаите) са със сериозни придружаващи заболявания. Тези заболявания са с най-голям брой и относителен дял сред децата с неспецифичен колит (при 12 деца или при 92,31% от случаите). Следват болестта на Крон с придружаващи заболявания при 19 деца или при 70,37% и улцерозният колит с придружаващи заболявания при 22 деца или при 61,11% от случаите. Средният брой на сериозните придружаващи заболявания е най-голям при децата с болест на Крон ($2,42\pm 1,54$), следван от тези при децата с улцерозен колит ($2,00\pm 1,19$) и с неспецифичен колит ($2,00\pm 0,95$). Наблюдават се както значителна отрицателна, статистически недостоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI при изписването на децата с болест на Крон и броя на придружаващите заболявания (коефициент на Pearson $r=-0,60$; $p=0,12$), така и значителна положителна, статистически незначима

корелационна зависимост между стойността на PUCAI при приемането на децата с улцерозен колит и този брой (коефициент на Pearson $r=0,58$; $p=0,08$).

Установява се статистически достоверно намаляване на средните стойности на PCDAI при децата с болест на Крон (от $61,82\pm 11,68$ при хоспитализацията до $31,14\pm 13,25$ при изписването от болницата; $t=4,56$; $p<0,001$) и на PUCAI при децата с улцерозен колит (съответно от $52,50\pm 16,86$ до $23,33\pm 11,35$; $t=5,03$; $p<0,0001$).

При децата с улцерозен колит преобладава локализацията на патологичните изменения едновременно в правото и сигмоидното черво (при 18 болни или при половината случаи) и в илеума и дебелото черво (при 10 болни или при 27,78% от случаите). При децата с болест на Крон патологичните изменения преобладават само в дебелото черво (при 12 болни или при 44,44%) и само в тънкото черво (при 11 болни или при 40,74% от случаите). При децата с неспецифичен колит възпалителният процес е локализиран предимно в дебелото черво (при 12 болни или при 92,31% от случаите).

При десет от общо 150 пациенти с болест на Крон (при 6,67% от случаите), хоспитализирани през периода между м. януари 2013 г. и м. септември 2015 г. в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ "Царица Йоанна-ИСУЛ"-София, диагнозата на заболяването е поставена във възрастта под 16 г. (Р. В. Наков, 2017).

D. Abuquteish и J. Putra (2019) обсъждат редица прояви на засягането на горния гастроинтестинален тракт при децата с възпалителни чревни заболявания. Касае се за лимфоцитен езофагит, наблюдаван предимно при болестта на Крон, огнищния гастрит, дуоденалния криптит и епителоидния гранулом, който също е диагностична особеност на болестта на Крон.

Възпалителен процес се диагностицира при 17 от 105 деца и юноши на средна възраст от 10,4 г. (при 16,19% от случаите) при изследването на 107 биопсии от лигавицата на илеума и на 693 биопсии от лигавицата на дебелото черво (R. M. Najarian и съавт., 2019). При 14 от тези деца (при 82,25% от случаите) се касае за хистологично доказан панколит. Налице е значима връзка между хистологично и ендоскопски доказани панколит ($p=0,02$).

5.2. Лабораторна диагностика при децата с възпалителни чревни заболявания

При хоспитализацията на болните броят на еритроцитите е под нормата при 25% от всички деца, при 36,67% - от децата с улцерозен колит, при 18,18% - от децата с болест на Крон и само при 8,33% - от децата с неспецифичен колит. Разликата по отношение на честотата на тези стойности на еритроцитите между улцерозния колит и неспецифичния колит е статистически достоверна ($t=2,43$; $p=0,03$). При изписването на пациентите от болницата броят на еритроцитите е под нормата при 14,29% от всички деца, при 28,57% от децата с улцерозен колит и при 8,33% - от децата с болест на Крон. Налице е статистически значима разлика по отношение на честотата на тези стойности на еритроцитите между улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=2,43$; $p=0,03$).

Открива се умерена отрицателна, статистически значима корелационна зависимост между стойността на PUCAI и средния брой на еритроцитите при хоспитализацията на децата с улцерозен колит (коефициент на Pearson $r=-0,34$; $p=0,03$).

При хоспитализацията на болните концентрацията на хемоглобина е под нормата при половината от всички деца, при 62,96% - от децата с болест на Крон, при 52,78% - от децата с улцерозен колит и при 15,38% - от децата с неспецифичен колит. Разликата по отношение на стойностите на хемоглобина при децата с отделните заболявания е статистически достоверна ($\chi^2=9,50$; $p=0,04$). Наблюдава се умерена положителна, статистически значима корелационна зависимост между тези показатели ($\rho=0,29$; $p=0,01$). Разликите по отношение на честотата на тези стойности на хемоглобина между болестта на Крон и неспецифичния колит и между улцерозния колит и неспецифичния колит са статистически достоверни (съответно $t=4,46$; $p<0,001$ и $t=3,74$; $p<0,001$). При изписването на пациентите от болницата концентрацията на хемоглобина е под нормата при 32,08% от всички деца, при 34,48% от децата с улцерозен колит, при 28,57% - от децата с болест на Крон и при 33,33% - от децата с неспецифичен колит. Налице е значителна отрицателна, статистически достоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI и средната концентрация на хемоглобина при хоспитализацията на децата с болест на Крон (коефициент на Pearson $r=-0,58$; $p=0,004$).

При хоспитализацията на болните концентрацията на серумното желязо е под нормата при 81,25% от всички деца, при 87,50% - от децата с улцерозен колит, при 85,71% - от децата с болест на Крон и при 54,55% - от децата с неспецифичен колит. Разликите по отношение на намалената концентрация на серумното желязо между болестта на Крон и неспецифичния колит ($t=2,64$; $p<0,02$) и между улцерозния колит и неспецифичния колит ($t=3,97$; $p<0,01$) са статистически достоверни. При изписването на пациентите от болницата концентрацията на серумното желязо е под нормата при 63,89% от всички деца, при 76,47% - от децата с болест на Крон и при 58,82% - от децата с улцерозен колит.

Наблюдава се статистически значимо подобрение на средните стойности на броя на еритроцитите ($t=-2,79$; $p=0,017$) и на концентрациите както на хемоглобина при болестта на Крон ($t=5,07$; $p<0,001$) и при улцерозния колит ($t=-5,44$; $p<0,001$), така и на серумното желязо при улцерозния колит ($t=-3,18$; $p=0,006$) след проведеното болнично лечение.

Средната концентрация на хемоглобина е статистически достоверно по-голяма при децата с болест на Крон, отколкото при тези с неспецифичен колит при хоспитализацията им ($p=0,03$). Освен това средните концентрации на серумното желязо са статистически достоверно по-големи при децата с болест на Крон и тези с улцерозен колит, отколкото при децата с неспецифичен колит - както при хоспитализацията им (съответно $p=0,04$ и $p=0,02$), така и при изписването им от болницата (съответно $p<0,0001$ и $p<0,0001$).

Сред кохорта от 427 деца с улцерозен колит на средна възраст от 12,7 г. (между четири и 17 г.) се установява средна стойност на PUSAI от $49,8 \pm 20,1$ (D. R. Mask и съавт., 2020). Броят на левкоцитите, СУЕ и броят на тромбоцитите са трите лабораторни показателя, които предсказват най-добре разпространението на заболяването и неговата тежест.

В рамките на ретроспективно многоцентрово кохортно проучване през периода между 2012 г. и 2018 г. в САЩ са анализирани общо 8007 деца и юноши с възпалителни чревни заболявания на средна възраст от 15,4 г. (A. E. Jacobson-Kelly и съавт., 2020). Серумното желязо е изследвано при 12,6% от болните с тези заболявания. Анемия е диагностицирана при 29,8% от случаите при постъпване в болницата. Болестността от анемия сред тези болни нараства статистически достоверно от 24,6% през 2012 г. до 32,4% през 2018 г. ($p < 0,0001$).

Нормални стойности на хемоглобина, албумина, С-реактивния протеин, броя на тромбоцитите и СУЕ се установяват съответно при 45%, 84%, 68%, 81% и 35% от 31 деца с улцерозен колит и при 47%, 40%, 7%, 53% и 0% от 15 деца с болест на Крон, изследвани в болницата на Университета Куруме в Япония през периода между м. януари 2008 г. и м. декември 2015 г. (Y. Takaki и съавт., 2019).

Ние установяваме, че по време на постъпването на децата в болницата, броят на левкоцитите е над нормата при 48,68% от всички деца, при 61,11% - от децата с улцерозен колит, при 48,15% - от децата с болест на Крон и при 15,39% - от децата с неспецифичен колит. Разликата по отношение на честотата на тези стойности на левкоцитите при децата с отделните заболявания е статистически достоверна ($\chi^2=11,74$; $p=0,019$). Разликата по отношение на честотата на патологично повишените стойности на левкоцитите между болестта на Крон и неспецифичния колит също е статистически значима ($t=2,36$; $p < 0,05$). При изписването на пациентите от болницата броят на левкоцитите е над нормата при 30,61% от всички деца, при 35,30% - от децата с болест на Крон при 31,03% от децата с улцерозен колит.

При хоспитализацията на болните концентрацията на фибриногена е над нормата при 26,78% от всички деца, при 36,36% - от децата с улцерозен колит и при 29,17% - от децата с болест на Крон, а под нормата при 10,00% от децата с неспецифичен колит. При изписването на пациентите от болницата концентрацията на фибриногена е под нормата при 16,00% от всички деца, при 23,08% - от децата с улцерозен колит и при 9,09% - от децата с болест на Крон, а е над нормата при 24,00% от всички деца, при 36,36% - от децата с болест на Крон и при 15,38% - от децата с улцерозен колит.

При хоспитализацията на болните се установяват патологично повишени концентрации на С-реактивния протеин при 60,34% от всички деца, при 72,00% - от децата с болест на Крон, при 57,69% - от децата с улцерозен колит и при 28,57% - от децата с неспецифичен колит. Разликата по отношение на честотата на патологичните стойности на С-реактивния протеин при приемането на пациентите между болестта на Крон и неспецифичния колит е статистически

значима ($t=3,35$; $p<0,01$). При изписването на пациентите от болницата се наблюдават патологично повишени концентрации на С-реактивния протеин при 51,72% от всички деца, при 58,339% - от децата с улцерозен колит и при 53,33% - от децата с болест на Крон. Налице е статистически значимо намаляване на честотата на патологично повишени концентрации на С-реактивния протеин ($t=4,26$; $p<0,001$) и на броя на левкоцитите ($t=4,09$; $p<0,001$) след проведеното болнично лечение.

Средният брой на левкоцитите е статистически значимо по-голям при децата с улцерозен колит, отколкото при тези с неспецифичен колит при хоспитализацията им ($p=0,006$). Съпоставянето на средните концентрации на С-реактивния протеин и на фибриногена при децата не откроява статистически достоверни различия по отношение на трите заболявания между приемането и изписването на болните.

Наблюдава се силна положителна, статистически достоверна корелационна зависимост между стойността на PCDAI и средната концентрация на фекалния калпротектин при хоспитализацията на децата с болест на Крон (коефициент на Pearson $r=0,79$; $p=0,02$).

Налице са както умерена положителна, така и умерена отрицателна корелационни зависимости между стойността на PCDAI съответно при приемането и изписването на децата с болест на Крон и показателя „антинеутрофилни цитоплазматични антитела, ANCA“ - p-ANCA (съответно коефициент на Pearson $r=0,46$; $p=0,21$ и коефициент на Pearson $r=-0,51$; $p=0,19$), но тези корелации не са статистически значими. Наблюдава се умерена отрицателна корелационна зависимост между стойността на PUCAI при изписването и средната стойност на показателя с-ANCA при приемането на децата с улцерозен колит (коефициент на Pearson $r=-0,42$; $p=0,29$), която е статистически недостоверна.

Изследователската дейност върху диагностичната роля на фекалния калпротектин е много интензивна през последните няколко години в световен мащаб. Заслужават внимание проучванията и на някои български гастроентеролози както при възрастните болни (В. Наков и съавт., 2014; Р. Наков и съавт., 2018), така и при децата с възпалителни заболявания на червата (Р. Шентова и съавт., 2015; Р. Шентова и съавт., 2016; R. Shentova и съавт., 2016a; Р. Р. Шентова-Енева, 2018; R. Shentova и съавт., 2020).

Според В. Veauthier и J. R. Hornecker (2018) фекалният калпротектин се използва за изключване на диагнозата на болестта на Крон при децата и възрастните, докато ендоскопията и крос-секционната образна диагностика служат за потвърждаване на тази диагноза и определяне на разпространението на заболяването.

Концентрациите на фекалния калпротектин са изследвани първоначално и при последващите две до пет хоспитализации в продължение на 18 месеца след проведено лечение с Infliximab при 53 деца с болест на Крон в рамките на проспективно, лонгитудинално кохортно проучване (А. J. Foster и съавт., 2019). Клинично проявен рецидив се наблюдава при 18 деца (при 33,96% от случаите).

Базалните нива на фекалния калпротектин са статистически достоверно по-високи при тези деца (723 $\mu\text{g/g}$; в интерквартилния обхват между 283 и 1758 $\mu\text{g/g}$), отколкото при останалите деца (244 $\mu\text{g/g}$; в интерквартилния обхват между 61 и 627 $\mu\text{g/g}$) ($p=0,02$). Концентрациите на фекалния калпротектин над 250 $\mu\text{g/g}$ показват добра прогностична точност по отношение на появата на рецидив на заболяването в рамките на три месеца.

Патологично повишени концентрации на фекалния калпротектин (над 150 $\mu\text{g/g}$) се установяват при 55 деца с улцерозен колит (при 42,97%) и при 26 деца с болест на Крон (при 20,31% от случаите) от общо 128 деца през периода между 2013 г. и 2015 г. в Полша (U. Daniłuk и съавт., 2019). Само при децата с болест на Крон е налице асоциация между фекалния калпротектин, от една страна, и хемоглобина ($R=-0,53$), СУЕ ($R=0,53$), албумина ($R=-0,52$), средния корпускуларен обем на еритроцитите ($R=-0,64$) и широчината на разпределението им ($R=0,56$), от друга страна.

Сравнителният анализ на експресията на единадесет подбрани микроРНК при децата с болест на Крон показва най-високи стойности при микроРНК223, микроРНК131-а и микроРНК142-3р, а най-ниски стойности - при микроРНК195 и микроРНК16-а. С най-високи стойности на експресията сред тези микроРНК при децата с улцерозен колит са микроРНК122 и микроРНК16-а, а с най-ниски стойности - микроРНК131-а и микроРНК642-3б.

Стойностите на експресията на всички микроРНК са по-високи при болните, отколкото при здравите деца, но статистически значими разлики се наблюдават само между децата с болест на Крон и здравите деца при микроРНК142-3р и микроРНК642-3б (съответно $t=2,05$; $p<0,05$ и $t=2,00$; $p<0,05$).

Сравнителният анализ на експресията на шест микроРНК (микроРНК16-а, микроРНК122, микроРНК131-а, микроРНК142-3р, микроРНК195 и микроРНК223), от една страна, и концентрациите на хемоглобина, серумното желязо, С-реактивния протеин и броя на левкоцитите при пациентите с двете заболявания и контролната група от 20 здрави деца, от друга страна, показва умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между стойностите на микроРНК131а, от една страна, и броя на левкоцитите ($r=0,39$; $p=0,003$) и концентрацията на С-реактивния протеин ($r=0,36$; $p<0,007$), от друга страна, при всички деца с болест на Крон и улцерозен колит. Налице са както слаба положителна статистически достоверна корелационна зависимост между стойностите на микроРНК16а, от една страна, и болните с улцерозен колит спрямо тези с болест на Крон ($r=0,27$; $p=0,043$), от друга страна, така и умерена положителна статистически значима корелационна зависимост между стойностите на микроРНК122, от една страна, и С-реактивния протеин в контролната група ($r=0,469$; $p=0,037$), от друга страна. Доказва се значителна отрицателна статистически значима корелационна зависимост между стойностите на концентрациите на хемоглобина при болните с улцерозен колит, от една страна, и микроРНК122 ($r=-0,662$; $p=0,014$), микроРНК131а ($r=-0,632$; $p=0,02$) и микроРНК223 ($r=-0,642$; $p=0,018$), от друга страна.

Данните на различните автори, изследвали редица конкретни микроРНК в серум и тъкани през последните години, са противоречиви.

МикроРНК223 е идентифицирана като нов медиатор на взаимодействието между сигналния път на интерлевкин-23 и клаудин-8, новата мишена на интерлевкин-23, при развитието на възпалителните чревни заболявания (Н. Wang и съавт., 2016). Експресията на микроРНК223 е повишена при тези заболявания, а нейната активност се регулира по сигналния път на интерлевкин-23. Съгласно резултатите от изследването с помощта на количествената верижна полимеразна реакция в реално време, единствено микроРНК223 се характеризира със значимо по-висока експресия както във възпалените, така и в невъзпалените тъкани на болните с улцерозен колит, отколкото при здравите лица.

МикроРНК223 е с по-висока експресия в периферната кръв на болните с улцерозен колит, отколкото при контролните лица (С. Polytarchou и съавт., 2015). Обогащването на екзозомалната микроРНК223 от човешките мастоцити-1 инхибира експресията на клаудин-8 и нарушава бариерната функция на червата (М. Li и съавт., 2020). Тези мастоцити могат да бъдат нова мишена за лечението на възпалителните чревни заболявания.

Експресията на микроРНК122 е по-висока в макроскопски интактните участъци на дебелото черво на децата с болест на Крон, отколкото при децата с улцерозен колит и здравите деца в Унгария (N. J. Véres и съавт., 2016).

При съпоставителния анализ между болни с улцерозен колит или болест на Крон, от една страна, и здрави лица, от друга страна, се установява значително по-силна експресия в чревната лигавица на няколко микроРНК (микроРНК21, микроРНК155, микроРНК195 и микроРНК223) при улцерозния колит и на микроРНК21 и микроРНК155 - при болестта на Крон, отколкото при контролните лица (Х. М. Xu и съавт., 2016).

5.3. Образна и патохистологична диагностика при децата с възпалителни чревни заболявания

С помощта на фиброколоноскопията при общо 36 деца с трите възпалителни чревни заболявания ние установяваме общо пет различни диагнози и шест специфични патологични находки, основните от които са четири: хиперемирана лигавица (при седем), оточна лигавица (при шест), язвени лезии (при шест) и ерозии (при шест деца). При децата с улцерозен колит се касае за три диагнози при общо шест болни и за две патологични находки при осем болни. При децата с болест на Крон се откриват една диагноза при двама болни и четири патологични находки при осем болни. При децата с неспецифичен колит се установяват една диагноза при един пациент и три патологични находки при 11 болни.

С помощта на абдоминалната ултрасонография при общо 43 деца с трите възпалителни чревни заболявания се идентифицират общо пет специфични патологични находки, най-честата от които е аероколията - при общо 38 болни (20 деца с улцерозен колит, девет деца с болест на Крон и други девет деца с

неспецифичен колит). Задебелени чревни бримки се откриват при две деца с болест на Крон. При децата с болест на Крон се откриват три патологични находки при 12 болни, а при тези с неспецифичен колит - три патологични находки при 11 болни.

С помощта на ендоскопията при децата с трите възпалителни чревни заболявания се идентифицират пет различни диагнози при 15 пациенти и една специфична патологична находка при едно дете. При децата с улцерозен колит се касае за една диагноза при един болен, при тези с болест на Крон - за три диагнози при пет деца и една патологична находка при едно дете, а при тези с неспецифичен колит - за една диагноза при девет пациенти.

Посредством компютърната томография при общо десет деца с улцерозен колит и болест на Крон се откриват четири различни диагнози при пет болни и три специфични патологични находки при други пет болни. При децата с улцерозен колит се касае за четири диагнози при четири болни, а при тези с болест на Крон - за една диагноза при едно дете деца и за три патологични находки при пет деца. Задебелената стена на илеума е най-честата находка - при три деца с болест на Крон.

Резултатите от биопсиите показват общо седем различни диагнози при десет болни и пет патологични находки при шест болни. При улцерозния колит се установяват пет диагнози при общо осем болни и две патологични находки при три деца, при болестта на Крон - две диагнози при две деца и две патологични находки при две деца, а при неспецифичния колит - само една патологична находка при едно дете.

Посредством фиброгастроскопията се диагностицират две диагнози - хроничен дуоденит (при пет болни с болест на Крон и при един болен с неспецифичен колит) и еритемо-антрален гастрит (при пет болни с болест на Крон), както и една патологична находка (при един болен с болест на Крон).

При изследването на 50 деца с улцерозен колит на възраст между две и 18 години с помощта на колоноскопия, панколит се идентифицира при 20, левостранен колит - при 24, а улцерозен проктит - при шест болни (B. Iwańczak и съавт., 2020). Установява се силна положителна корелационна зависимост между стойността на PUSAI и концентрацията на фекалния калпротектин, от една страна, и ендоскопската активност на заболяването, от друга страна, но такава връзка с С-реактивния протеин липсва.

Изследвани са 20 деца, 16 от които са с доказана болест на Крон, три - със съмнение за това заболяване и едно - с колит, но без уточнен статус (K. Mudambi и съавт., 2020). При три деца с установена болест на Крон, но без доказателства за възпалителен процес при магнитно-резонансното изобразяване, по време на контрастно усилената ехография се открива положителна находка за възпалителен процес. Ехографското изследване при детето с данни за колит доказва значително натрупване на мазнини около червото и подкрепя диагнозата на болестта на Крон.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ние изследвахме общо 76 болни, от които 36 (18 момчета и 18 момичета) - с улцерозен колит, 27 (19 момчета и осем момичета) - с болест на Крон и 13 (четири момчета и девет момичета) - с неспецифичен колит. Ние анализирахме в съпоставителен план както някои съществени клинични характеристики на тези три заболявания (тежест на заболяването, брой на хоспитализациите и придружаващите заболявания и органа локализация на възпалението), така и констелация от строго подбрани хематологични и биохимични показатели, модерни биологически маркери и образни изследвания. Ние изследвахме за първи път у нас експресията на 11 микроРНК при болните с улцерозен колит и болест на Крон и при здрави деца.

Ние потвърдихме диагностичната стойност на измененията на показателите на анемията (брой на еритроцитите и концентрации на хемоглобина и серумното желязо) и възпалението (брой на левкоцитите и концентрации на С-реактивния протеин, фибриногена, фекалния калпротектин, р-ANCA и с- ANCA) при тези заболявания. Находките от абдоминалната ултрасонография, компютърната томография, фиброгастроскопията, фиброколоноскопията и биопсията са основни за уточняване на диагнозата. Експресията на всички тези микроРНК е по-висока при болните, отколкото при здравите деца. Стойностите на микроРНК142-3p и микроРНК642-b3 са статистически значимо по-високи при децата с болест на Крон, отколкото при здравите деца (съответно $t=2,05$; $p<0,05$ и $t=2,00$; $p<0,05$). Стойността на микроРНК195 е статистически достоверно по-висока при децата с улцерозен колит, отколкото при тези с болест на Крон ($t=2,03$; $p<0,05$). Поради това този съвременен метод може да се използва с успех в педиатричната гастроентерологична практика и в нашата страна.

Ние установихме редица статистически достоверни корелационни зависимости между конкретните изследвани показатели, с което доказахме тяхната диагностична и диференциално-диагностична стойност.

С настоящото проучване ние успяхме да докажем валидността на работната ни хипотеза, съгласно която нашата констелация от съвременни методи за диагностика и диференциална диагноза на възпалителните чревни заболявания при децата и юношите е достатъчно ефективна и приложима.

7. ИЗВОДИ

Въз основа на проведеното от нас проучване може да се направят следните основни **изводи**:

1. Клиничните характеристики и лабораторните показатели претърпяват динамични промени при хроничното протичане на тези заболявания.

2. Прецизната диагностика на болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит в детската и юношеска възраст е по-ефективна при използването на констелация от подходящи съвременни лабораторни методи на изследване.

2а. Налице са съществени различия по отношение на основните показатели за тежестта на анемията (брой на еритроцитите и концентрации на хемоглобина и серумното желязо) между болестта на Крон и улцерозния колит.

2б. Наблюдават се значителни различия по отношение на основните показатели за тежестта на възпалението (брой на левкоцитите и концентрации на С-реактивния протеин, фибриногена, фекалния калпротектин, p-ANCA и c-ANCA) между болестта на Крон и улцерозния колит.

3. Експресията на изследваните 11 микроРНК е по-висока при децата с болестта на Крон и улцерозния колит, отколкото при здравите деца, а експресията на микроРНК195, микроРНК223, микроРНК142-3p и микроРНК131-а може да има диагностична и диференциално-диагностична стойност.

4. Съвременните образни изследвания (абдоминална ехография, компютърна томография, фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия) играят основна диагностична и диференциално-диагностична роля при болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит в детската и юношеска възраст.

5. Разработеният от нас оригинален алгоритъм за диагностика на възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст може да се използва в гастроентерологичната практика у нас.

8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Колева, К.** Международни научни комуникации по въпросите на болестта на Крон при децата. *Детски и инфекц. болести МП*, **12**, 2020, № 1, 10-16.
2. **Колева, К., М. Георгиева.** Динамична институционализация на изследванията върху болестта на Крон в детската възраст. *Детски и инфекц. болести МП*, **12**, 2020, № 1, 3-9.
3. **Колева, К., М. Георгиева.** Микрорибонуклеинови киселини при деца с болест на Крон. *Варн. мед. форум*, **9**, 2020, № 2, 33-37.
4. **Колева, К., М. Георгиева.** Микрорибонуклеинови киселини при улцерозния колит в детската възраст. *Варн. мед. форум*, **9**, 2020, № 2, 38-42.
5. **Колева, К., М. Георгиева.** Микрорибонуклеинови киселини при деца с възпалителни чревни заболявания. *Детски и инфекц. болести МП*, **12**, 2020, № 2, 3-9.

9. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

9.1. Оригинални научно-приложни приноси

1. За първи път у нас е използвана констелация от подходящи съвременни лабораторни и образни методи на изследване при децата и юношите с болест на Крон, улцерозен колит и неспецифичен колит.

2. За първи път у нас е апробирано изследването на експресията на 11 микроРНК като допълнителен диференциално-диагностичен метод при децата и юношите с болест на Крон и улцерозен колит.

3. За първи път у нас се установяват корелационни зависимости между някои микроРНК и стандартните показатели на анемията и възпалението при възпалителните чревни заболявания в детската и юношеска възраст.

9.2. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се диагностичната и диференциално-диагностичната стойност на броя на еритроцитите и концентрациите на хемоглобина и серумното желязо при болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит в детската и юношеска възраст.

2. Потвърждава се диагностичната и диференциално-диагностичната стойност на броя на левкоцитите и концентрациите на С-реактивния протеин, фибриногена, фекалния калпротектин, р-ANCA и с-ANCA при болестта на Крон, улцерозния колит и неспецифичния колит в детската и юношеска възраст.

3. Потвърждава се диагностичната и диференциално-диагностичната стойност на абдоминалната ехография, компютърната томография, фиброгастроуденоскопията и фиброколоноскопията при тези три заболявания в детската и юношеска възраст.

4. Потвърждава се диагностичната и диференциално-диагностичната стойност на микроРНК195, микроРНК131-а, микроРНК142-3р и микроРНК223 при болестта на Крон и улцерозния колит в детската и юношеска възраст.

