

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

¹Бабаева Г.Г.* , ^{2,3}Мамедов Р.И.

*e-mail: doctorabu@mail.ru

¹*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А. Алиева, кафедра Терапии, Баку, Азербайджан;*

²*Национальный Центр Онкологии, отделение инвазивной диагностики и терапии, Баку, Азербайджан;*

³*Центральная больница нефтяников, отделение гастроэнтерологии и эндоскопии, Баку, Азербайджан*

Актуальность. Вопросы рациональной диагностики и оценки состояния больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) остаются актуальными. К сожалению, применяемые при диагностике методы (эндоскопия, рентген, КТ, МРТ, УЗИ) не позволяют точно определить толщину стенки кишечника с проведением таргентной биопсии во время диагностического исследования. Эту возможность предоставляет эндосонография (эндоскопическая ультрасонография, ЭУС). **Цель исследования** – оценить при помощи ЭУС зависимости степени тяжести состояния от толщины кишечной стенки у больных с ВЗК. **Материалы и методы.** Было обследовано 90 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ВЗК. Всем пациентам определялись высокочувствительный «С» – реактивный белок (в/ч СРБ) в крови, фекальный кальпротектин и лактоферрин, была проведена ЭУС кишечника. **Результаты.** У 71 (78,9%) больных с ВЗК по результатам ЭУС выявлено утолщение стенки кишечника от 3,1 до 7,2 мм. Степень утолщения кишечной стенки напрямую соответствовала степени тяжести состояния больных ($p < 0,05$); уровень повышения в/ч СРБ, лактоферрина и кальпротектина достоверно связаны с тяжестью состояния больных ($p < 0,05$). **Выводы.** У больных с ВЗК в 78,9% случаев отмечается утолщение стенки кишечника, выраженность которой соответствует тяжести состояния. Больным ВЗК целесообразно периодическое проведение ЭУС кишечника с дополнительным определением в/ч С-реактивного белка в крови и фекального маркера лактоферрина.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), толщина стенки кишечника, кальпротектин, лактоферрин, высокочувствительный С-реактивный белок.

Актуальность. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУС) – это быстро развивающаяся радиологическая методика с различными диагностическими и терапевтическими показаниями [1, 2]. ЭУС часто используется в диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы и билиарного тракта; как для выявления внутрипросветного и экстралюминального рака пищевода, желудка и толстой кишки, так для стадирования онкологического процесса; в процессе диагностики

проксимальных желудочно-кишечных кровотечений, с целью выявления причин поражения кровеносного сосуда [3]. ЭУС также становится все более полезным у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [4]. Возможности ЭУС при ВЗК были изучены в нескольких исследованиях [5-10]. В основном, целью ставилось изучение целесообразности применения ЭУС (определения как специфичности, так и чувствительности метода) для дифференциации болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК), а также возможности оценки перианальной болезни Крона.

Обычно диагноз ВЗК ставится на основании эндоскопического и / или рентгенологического и/или радиологического, патоморфологического и лабораторного исследования. На основе этой информации у большинства пациентов могут быть четко верифицированы БК или ЯК. Однако, по данным некоторых исследователей, примерно у 10-15% пациентов с ВЗК верифицировать точный диагноз бывает довольно сложно, что создает неопределенность при выборе таргентных стратегий консервативного и хирургического лечения [1, 2, 11, 12]. К сожалению, на данный момент имеется ограниченное количество исследований по ЭУС при ВЗК, причем только в нескольких из них изучалась роль ЭУС в верификации диагноза ВЗК.

В данной статье мы представляем некоторые из полученных нами результатов, касающихся применения ЭУС при ВЗК, а также наше видение возможных перспектив использования ЭУС как для диагностики ВЗК, так и для оценки проводимой базисной терапии.

Цель исследования – оценка при помощи ЭУС зависимости степени тяжести состояния от толщины кишечной стенки у больных с ВЗК.

Материалы и методы. Исследование проводилось с июля 2018 года до ноября 2019 года на клинической базе кафедры Терапии Аз.ГИУВ имени А.Алиева, отделения инвазивной диагностики и лечения Национального Центра Онкологии и частного медицинского центра «Memorial Klinik». В исследование было включено 90 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ВЗК в возрасте от 18 до 65 лет; средний возраст составил $39,2 \pm 3,4$ лет. Среди

пациентов были 41 мужчина и 49 женщин. 45 пациентов страдали язвенным колитом (ЯК) и 45 – болезнью Крона (БК). 22 пациента находились в стадии клинико-эндоскопической ремиссии (8 с ЯК и 14 с БК); у 68 пациентов отмечались клинические проявления болезни разной степени тяжести. Степень тяжести состояния больных определялись по Mayo Index (ЯК) и Harvey Bradshaw Index (БК).

Во время колоноскопии у пациентов с ЯК макроскопические данные были классифицированы в соответствии с модифицированной шкалой Baron score (MBS), где основное внимание уделяется тяжести кровотечения (0 – нормальная слизистая оболочка, кровотечения отсутствуют; 1 – аномальная слизистая оболочка, отсутствие признаков кровотечения; 2 – умеренно геморрагический, кровотечения от легкого контакта, нет спонтанного кровотечения; 3 – сильное геморрагическое, спонтанное кровотечение) и простой эндоскопической шкалой Simple Endoscopic Score CD (SES-CD) у пациентов с БК (состоит из 4 критериев (размер язв, изъязвленная поверхность, пораженная поверхность, наличие сужения) с 4-ступенчатой системой оценки для каждого (от 0 до 3)). Активное воспаление при ЯК или БК определялось как ≥ 1 балла как по шкале MBS, так и по шкале SES-CD на основании макроскопических/эндоскопических характеристик.

Помимо стандартного обследования в соответствии с положениями ЕССО, дополнительно определялись высокочувствительный «С» реактивный белок (в/ч СРБ) и фекальный маркер лактоферрин. Всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование и после проведения стандартной колоноскопии с прицельным забором биопсии, проведя через рабочий канал колоноскопа ультразвуковой датчик осматривали стенки всех отделов кишечника от терминального илеума до анального канала (EXERA III CV-190 videoprocessors; CVL-Light source C1F-HQ 190 Colonoscop, ULTRASONIC PROBE UM-S20-20R; производство компании Olympus, Япония). Производилось фиксирование и измерение стенок всех отделов кишечника. Особое внимание было уделено пораженным участкам кишечника. За патологическое изменение принималось

увеличение общей толщины стенки кишечника более 3 мм. Для каждого пациента учитывалось максимальное значение измерения на любом участке кишки.

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- группа 1 – пациенты с ВЗК в состоянии рецидива, MBS ≥ 1 для ЯК; SES – CD ≥ 1 для БК; наличие воспаления в сигмовидной кишке;
- группа 2 – пациенты с ВЗК в стадии ремиссии с воспалением сигмовидной кишки в анамнезе.

Критерии исключения:

- беременные пациентки с ВЗК;
- наличие эндолюминальной опухоли;
- выраженные стриктуры;
- острый дивертикулит;
- в течении последнего месяца применение НПВП и любых лекарств, которые потенциально могут вызвать поражение слизистой оболочки кишечника; наличие фистул(ы)/свищей(а).

Характеристики пациентов представлены как средние значения \pm стандартное отклонение. Различия рассчитывались с использованием парного дисперсионного анализа с повторными измерениями (anova) или непарного t-критерия, в зависимости от ситуации. Значение $p < 0,05$ использовалось для обозначения статистически значимых различий. Лабораторную оценку и толщину стенки анализировали с использованием коэффициентов регрессии (коэффициент R^2), чтобы установить возможную связь между общим утолщением стенки и лабораторными показателями.

Результаты и обсуждение. У 71 (78,9%) больных с ВЗК, включая и 3 пациентов, находившихся в стадии клинико-эндоскопической ремиссии, по результатам ЭУС выявлено утолщение стенки кишечника от 3,1 до 7,2 мм (таб. 1). В верхней строчке данной таблицы представлены границы полученных результатов; в нижней строчке – средние значения.

Таблица 1

Вариабельность толщины кишечной стенки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, выявленное при ЭУС

Количество пациентов, активность процесса	Общее количество пациентов с БК (n= 45)		Общее количество пациентов с ЯК (n= 45)	
	Рецидив (n=31)	Ремиссия (n=14)	Рецидив (n=37)	Ремиссия (n=8)
Локализация участка измерения	<i>Низкая активность (легкое течение)</i>			
	n= 13	n=6	n=16	n=2
T.I.	3,2-4,6 мм 3,7±0,6	2,1-2,6 мм 2,3±0,2	3,1-3,4 мм 3,3±0,1	2,2-2,8 мм 2,5±0,3
A.C.	3,3-4,8 мм 3,7±0,2	2,1-2,5 мм 2,3±0,1	3,2-3,9 мм 3,4±0,2	2,1-2,5 мм 2,3±0,2
T.C.	3,6-5,1 мм 4,3±0,3	2,2-2,7 мм 2,4±0,1	3,5-4,8 мм 4,2±0,2	2,3-2,8 мм 2,6±0,2
D.C.	3,4-5,2 мм 4,3±0,2	2,3-2,9 мм 2,5±0,2	3,8-5,4 мм 4,1±0,2	2,3-2,9 мм 2,6±0,3
S.C.	3,7-5,4 мм 4,4±0,3	2,4-2,9 мм 2,5±0,1	3,9-5,3 мм 4,6±0,2	2,4-2,8 мм 2,6±0,2
R.	3,3-3,6 мм 3,4±0,1	2,1-2,3 мм 2,2±0,1	4,4-5,2 мм 4,7±0,2	2,5-3,0 мм 2,7±0,2
	<i>Среднетяжелая активность (среднее течение)</i>			
	n=7	n=5	n=9	n=4
T.I.	3,6-4,4 мм 3,8±0,2	2,2-2,7 мм 2,5±0,1	3,3-3,5 мм 3,4±0,1	2,3-2,6 мм 2,4±0,1
A.C.	3,7-4,2 мм 3,9±0,1	2,1-2,6 мм 2,4±0,2	3,4-3,9 мм 3,6±0,2	2,2-2,3 мм 2,2±0,5
T.C.	4,1-4,3 мм 4,2±0,1	2,4-2,9 мм 2,6±0,2	3,9-4,5 мм 4,1±0,1	2,3-2,7 мм 2,5±0,2
D.C.	4,4-5,1 мм 4,7±0,2	3,4-3,8 мм 3,5±0,1	3,8-4,7 мм 4,2±0,3	2,2-2,6 мм 2,4±0,1
S.C.	4,4-4,9 мм 4,6±0,2	2,5-2,9 мм 2,7±0,1	4,5-5,3 мм 4,8±0,2	2,5-2,9 мм 2,7±0,1
R.	4,2-4,7 мм 4,4±0,2	2,1-2,4 мм 2,2±0,1	4,7-5,5 мм 5,2±0,2	2,5-3,1 мм 2,8±0,2
	<i>Высокая активность (тяжелое течение)</i>			
	n=11	n=3	n=12	n=2
T.I.	4,4-6,2 мм 4,9±0,2	2,4-3,5 мм 2,8±0,4	3,8-4,2 мм 4,0±0,2	2,3-2,7 мм 2,5±0,2
A.C.	5,1-7,0 мм 5,9±0,3	2,1-2,8 мм 2,4±0,2	4,9-7,4 мм 5,3±0,4	2,4-2,9 мм 2,7±0,2
T.C.	5,6-6,9 мм 6,1±0,4	2,2-2,3 мм 2,2±0,1	5,2-7,1 мм 5,4±0,3	2,6-2,9 мм 2,7±0,1

D.C.	5,5-7,2 мм 6,4±0,3	2,7-3,0 мм 2,8±0,1	5,5-6,8 мм 6,1±0,4	2,5-2,8 мм 2,6±0,1
S.C.	5,8-6,4 мм 6,1±0,2	2,5-2,9 мм 2,7±0,2	5,8-7,1 мм 6,3±0,3	2,6-3,4 мм 3,0±0,4
R.	4,3-6,3 мм 5,4±0,5	2,6-2,9 мм 2,7±0,1	6,0-6,8 мм 6,2±0,2	2,4-2,9 мм 2,6±0,2

Примечание: Т.І. – терминальный отдел подвздошной кишки; А.С. – восходящая ободочная кишка; Т.С. – поперечно-ободочная кишка; D.C. – нисходящая ободочная кишка; S.C. – сигмовидно-ободочная кишка; R. – прямая кишка.

Как видно из таб. 1, степень утолщения кишечной стенки напрямую соответствовала степени тяжести состояния больных ($p < 0,05$); составила в среднем $5,67 \pm 0,88$ мм при тяжелом; $4,23 \pm 0,42$ мм при среднетяжелом и $4,00 \pm 0,13$ мм при легком клиническом течении ВЗК.

Таким образом, по нашим данным, общая средняя толщина стенки кишечника не превышала 4,0 мм при легкой и составила более 4 мм – при среднетяжелой форме поражения. У больных с тяжелой степенью тяжести состояния общая толщина стенки кишечника превышала 5 мм.

В доступной нам литературе мы не встречали работ, посвященных изучению зависимости тяжести клинического течения от общей толщины стенки кишечника.

Дело в том, что на сегодняшний день имеются лишь единичные исследования, посвященные данной тематике. При этом в большинстве исследований, измерения толщины стенки кишечника проводится методом определения данного параметра на середине сигмовидной кишки. Ввиду отсутствия единых рекомендаций и протоколов по методике расчета толщины стенки кишечника, мы в своем исследовании опирались на средние значения толщины всего кишечника. Подсчеты средних значений толщины стенки кишечника были проведены нами по следующей методике: в каждом отделе кишечника выбиралось максимальное значение и затем рассчитывалось среднее арифметическое значение для каждого конкретного пациента.

В нашем исследовании у всех 68 активных больных было выявлено повышение СРБ и кальпротектина. В то же время, у 15 больных, находящихся в стадии клинико-эндоскопической ремиссии (15 из 22; 68,1%) при нормальных

показателях СРБ отмечалось повышение в/ч СРБ. Таким образом, в общей группе больных у 83 (92,2%) больных отмечалось повышение в/ч СРБ. Незначительное повышение уровня кальпротектина отмечалось лишь в 2 случаях при ремиссии (до 150 $\mu\text{g/g}$; $N < 50 \mu\text{g/g}$). Однако, повышение уровня лактоферрина было более выраженным и встречалось в 87 случаях (96,6%), в том числе у 19 пациентов с клинико-лабораторной ремиссией (таб. 2).

Таблица 2

Изменения лабораторных показателей в зависимости от степени тяжести у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Количество пациентов, активность процесса маркеры	Общее количество пациентов с БК (n= 45)		Общее количество пациентов с ЯК (n= 45)	
	Рецидив (n=31)	Ремиссия (n=14)	Рецидив (n=37)	Ремиссия (n=8)
	<i>Низкая активность (легкое течение)</i>			
	n= 13	n=6* ¹	n=16	n=2* ²
в/ч СРБ N<2 mg/L	1,5-4,6 3,1 \pm 0,8	1,1-4,1 1,9 \pm 0,3	1,8-4,9 3,7 \pm 0,6	1,7-3,8 2,8 \pm 1,0,
Кальпротектин N<50 $\mu\text{g/g}$	191,2-734,3 462,1 \pm 57,3	31,4-49,2 38,3 \pm 6,1	346,6-891,2 523,7 \pm 98,3	25,5-57,9 41,7 \pm 16,1
Лактоферрин N<7,5 $\mu\text{g/g}$	7,9-25,3 18,6 \pm 3,1	4,5-12,7 8,4 \pm 1,1	8,5-35,7 19,7 \pm 2,9	3,5-9,1 6,3 \pm 2,8
	<i>Среднетяжелая активность (среднее течение)</i>			
	n=7	n=5* ³	n=9	n=4* ⁴
в/ч СРБ N<2 mg/L	1,9-12,1 5,9 \pm 2,6	1,4-7,1 3,1 \pm 1,3	2,9-20,2 8,4 \pm 2,2	2,2-4,7 3,1 \pm 0,8
Кальпротектин N<50 $\mu\text{g/g}$	256,4-1121,3 634,2 \pm 98,4	28,7-56,1 44,4 \pm 12,7	450,8-1252,4 731,0 \pm 112,3	13,7-88,2 49,2 \pm 14,2
Лактоферрин N<7,5 $\mu\text{g/g}$	15,2-60,9 39,2 \pm 7,8	7,0-25,4 16,4 \pm 3,2	12,5-75,8 41,1 \pm 4,4	7,5-35,6 24,4 \pm 9,8
	<i>Высокая активность (тяжелое течение)</i>			
	n=11	n=3* ⁵	n=12	n=2* ⁶
в/ч СРБ N<2 mg/L	3,9-112,1 24,3 \pm 7,5	3,3-5,7 4,1 \pm 0,9	4,6-119,1 29,1 \pm 8,6	3,5-5,2 4,4 \pm 0,8
Кальпротектин N<50 $\mu\text{g/g}$	409,5-3112,9 1381,5 \pm 156,3	27,4-149,6 68,2 \pm 29,8	1260,3-3302,8 1824,3 \pm 192,7	12,2-47,3 29,6 \pm 16,9
Лактоферрин N<7,5 $\mu\text{g/g}$	36,0-136,4 59,3 \pm 12,8	9,5-22,4 14,7 \pm 3,7	45,7-159,2 74,9 \pm 11,2	8,0-39,4 23,7 \pm 15,6

Примечание: *¹ – пациенты БК в стадии ремиссии – ранее с легким течением; *² – пациенты ЯК в стадии ремиссии – ранее с легким течением; *³ – пациенты БК в стадии ремиссии – ранее со среднетяжелым течением; *⁴ – пациенты ЯК в стадии ремиссии – ранее со среднетяжелым течением; *⁵ – пациенты БК в стадии ремиссии – ранее с тяжелым течением; *⁶ – пациенты ЯК в стадии ремиссии – ранее с тяжелым течением.

Как видно из таб. 2, уровень повышения в/ч СРБ, лактоферрина и кальпротектина достоверно связаны с тяжестью состояния больных ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между больными с ЯК и БК (при легком и среднетяжелом течении заболевания) по всем параметрам не было выявлено ($p > 0,05$). У больных с ЯК с тяжелым течением значение показателей лактоферрина и кальпротектина были несколько выше по сравнению с больными БК с тяжелым течением. Возможно, это объясняется разными фенотипическими вариантами течения ВЗК, особенностями поражения разных слоев стенки кишечника (при ЯК- поражение слизистой, при БК-трансмуральное поражение). Однако, ввиду небольшого количества больных в обеих группах, авторы считают преждевременным делать определенные выводы по данному вопросу. Эти данные должны быть перепроверены на значительном большем количестве больных и желательно в разных популяциях, что еще раз делает актуальным вопрос о международной интеграции в вопросах научных исследований.

Тем не менее, по нашим данным, именно в/ч-СРБ и лактоферрин имеют большую информационную ценность, чем стандартное определение СРБ и кальпротектина.

Общепринято, что у больных с ВЗК в стадии клинико-эндоскопической ремиссии значения СРБ и кальпротектина должны быть в пределах нормы. Однако, у части из этих больных значения показателей в/ч СРБ и лактоферрина значительно превышают референтные значения. Отсюда следует вывод, что у больных с ВЗК, особенно это касается пациентов, находящихся в стадии клинико-эндоскопической ремиссии, именно определение в/ч СРБ и лактоферрина является прогностическим маркером рецидивирования заболевания. Однако, как указывалось выше, эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении в более масштабных исследованиях.

Отдельно оценивалось утолщение слизистой и подслизистой оболочки, а также параколониальная лимфаденопатия и наличие лимфоузлов у пациентов с активными формами БК и ЯК (наблюдаемая на середине сигмовидной кишки с использованием радиального ЭУС) (таб. 3).

Утолщение слизистой/подслизистой оболочки, параколониальная лимфаденопатия и лимфатические узлы у пациентов с БК и ЯК в фазе рецидива (наблюдаемая на середине сигмовидной кишки с использованием радиального ЭУС)

ВЗК (тип)	Толщина слизистой оболочки	Толщина подслизистой оболочки	Параколониальная лимфаденопатия	Лимфатические узлы
Болезнь Крона (n=31)	1,41±0,27 мм	2,51±0,22 мм	6 (19,3%)	Не выявлены
Язвенный колит (n=37)	2,74±0,31 мм	1,33±0,26 мм	Не выявлена	9 (24,3%)
Разница	P=0,0001	P=0,0001		

Полученные нами результаты, представленные в таб. 3, полностью соответствуют данным других авторов [1-13].

Для иллюстрации полученных данных представляем визуальные результаты некоторых ЭУС кишечника у пациентов с ВЗК (рис. 1-4).

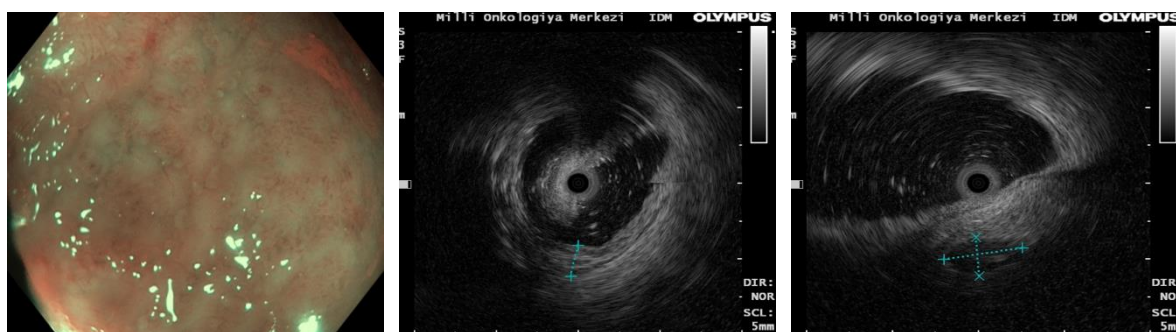
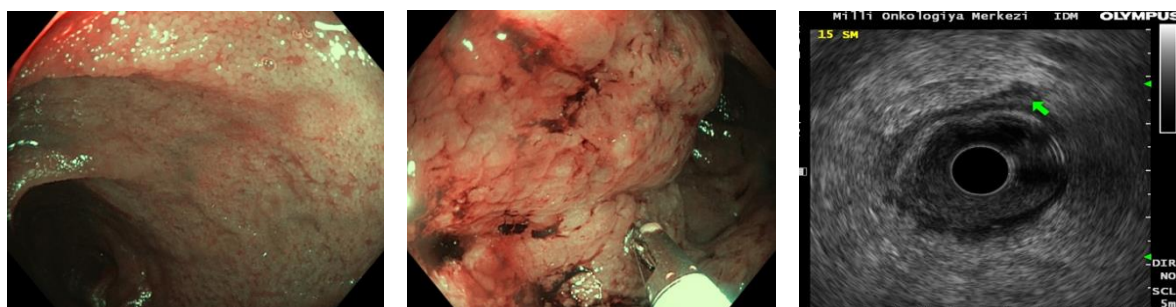


Рис. 1. ЭУС кишки у пациентки с БК терминального отдела подвздошной кишки. Пациентка Д.Р., 1955 г.р. Диагноз: Болезнь Крона, L1 (с поражением терминального отдела подвздошной кишки). При ЭУС было выявлено неравномерное увеличение толщины стенки терминального илеума до 4,2 мм. В области вокруг терминального отдела подвздошной кишки был выявлен 1 лимфоузел размерами 9,3 x 5,2 мм. В области слепой, толстой и прямой кишки утолщения стенок (3 мм) и каких-либо патологических изменений не было выявлено.



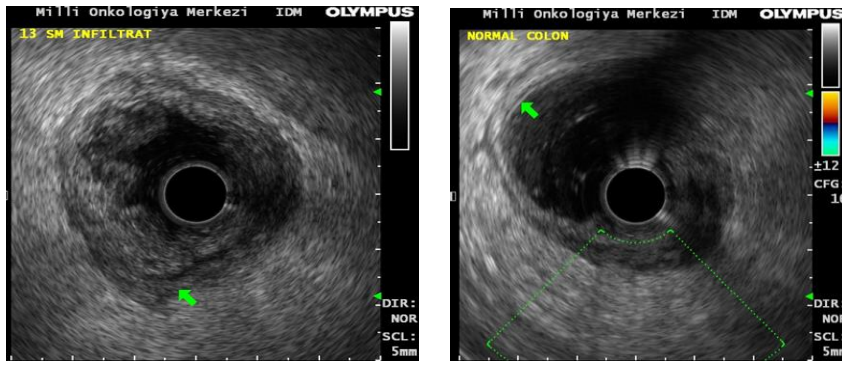


Рис. 2. ЭУС кишки у пациента БК с перианальным поражением. Пациент А.Г., 1958 г. р. Диагноз: Болезнь Крона, L2+V1+V2+V3p (с поражением толстой кишки, люминальная /стриктурирующая форма с перианальным поражением; состояние после частичной резекции нисходящего и сигмовидного отделов толстой кишки). При ЭУС на расстоянии 15 см от анального канала было выявлено неравномерное утолщение стенки кишки от 3,5 до 4,4 мм, продолжающееся в дистальном направлении (3,4мм; 3,7 мм; 4,4 мм).

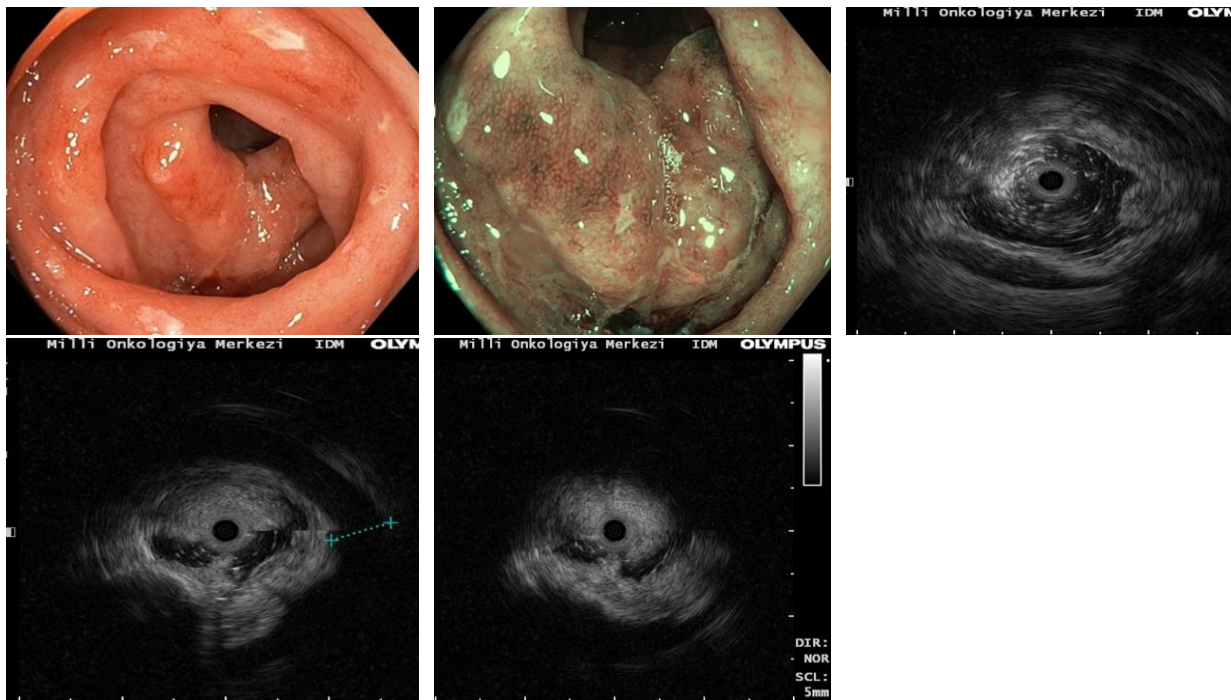
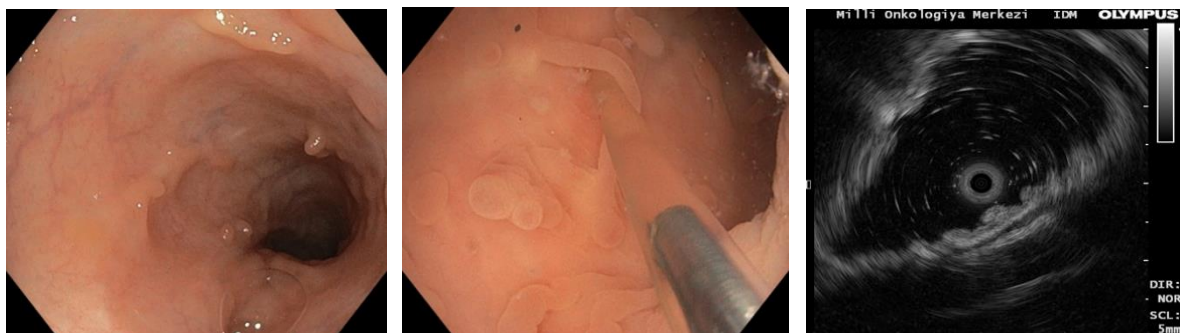


Рис. 3. ЭУС кишки у пациента ЯК с левосторонним поражением (проктосигмоидит). Пациент Г.С., 1957 г. р. Диагноз: Язвенный колит, левостороннее поражение (проктосигмоидит). При ЭУС на расстоянии 26 см от ануса было выявлено сужение с неравномерным увеличением толщины мышечного (3,7 мм) и слизистого слоя до 4,9 мм.



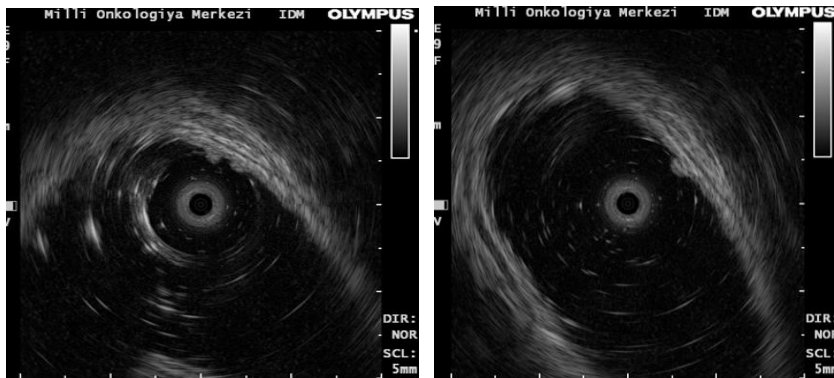


Рис. 4. ЭУС кишки у пациентки с ЯК (тотальное поражение с псевдополипами). Пациентка Г.С., 1989 г. р. Диагноз: язвенный колит, тотальной поражение толстой кишки. При ЭУС начиная с 45 см в дистальном направлении было выявлено неравномерное утолщение стенки кишки (3,5мм; 3,8мм; 4,2мм; 4,4мм) с многочисленными псевдополипами (самый большой 5,4 x 2,8 мм). Рост псевдополипов начинается с области слизистой оболочки и не распространяется на нижележащие слои.

Как и все новшества, ЭУС кишечника вызывает много вопросов, и прежде всего: для чего нужно проводить ЭУС кишечника, если есть КТ, МРТ и УЗИ?

Считаем, что ответом на данный вопрос являются приведенные ниже положения протоколов ЕССО по диагностике ВЗК [13].

ST. ЕССО (2Н)

КТ, МРТ и УЗИ отличаются возможностями высокой точности определения стенозов и пенетраций тонкой кишки. Данные методы исследования позволяют проводить дифференциальную диагностику между воспалительными поражениями и фиброзирующими стриктурами. Посредством КТ и МРТ возможно точно оценить как толщину стенки кишечника, так и венозный кровоток.

ST. ЕССО 3.1.1.

Ни одним из вышеуказанных способов (КТ, МРТ, УЗИ) невозможно точное определение степени фиброза.

ST. ЕССО 3.2.1.

Любая кишечная стриктура, из-за риска карциномы, должна быть тщательно мониторирована. В подобных случаях необходимо рассмотреть возможности хирургического лечения.

По этой причине в настоящее время различными научными группами проводятся исследования с целью уточнения целесообразности применения ЭУС у больных с ВЗК.

В проспективном исследовании с 52 пациентами с активным ВЗК, Ellrichmann и соавт. продемонстрировали возможности ЭУС к диффдиагностике между фенотипами ВЗК путем выявления относительного вовлечения в патологический процесс слизистого и подслизистого слоев, а также прилегающей лимфаденопатии [7]. Каждому пациенту был выполнен радиальный ЭУС в дополнении к эндоскопической биопсии с середины сигмовидной кишки. У пациентов с ЯК, толщина слизистой оболочки была увеличена, в то время как подслизистая оболочка и собственно мышечная оболочка (*muscularis propria*) были нормальной толщины. И наоборот, пациенты с БК имели утолщение только подслизистого слоя. Более того, параколонические лимфатические узлы были выявлены у большинства пациентов с активным БК, в то время как интрамуральные лимфатические узлы выявлялись у пациентов с ЯК. В то время как по данным этого исследования подтверждается возможность использования ЭУС в диффдиагностике БК от ЯК на основе измерений толщины стенок различных слоев, остается неясным, могут ли аналогичные различия наблюдаться у пациентов с недифференцированным колитом (очень малая распространенность нозологии из-за трудностей с верификациями диагноза).

ЭУС может также использоваться для оценки активности заболевания при ВЗК. Мониторюя изменения в толщине стенки кишечника у больных с активными формами ВЗК, можно судить также и об их реакции на проводимую базисную терапию, что было продемонстрировано Ellrichmann M. и соавт. В данном исследовании у больных с активными формами ВЗК была выявлена большая толщина стенки кишечника по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии (3,51 мм против 1,71 мм) [7].

Примечательно, что также выявлена устойчивая корреляция между толщиной общей стенки и гистологическими результатами биопсии ($r=0,43$ для ЯК, $r=0,69$ для БК) [8]. В исследовании Tsuga и соавт. [12] 72 пациентам с

верифицированным ЯК была проведена ЭУС прямой кишки и данные сравнили с 36 здоровыми из группы контроля. Результаты подтвердили, что по сравнению с данными группы контроля общая толщина стенки была больше у пациентов с ЯК. При этом степень поражения стенки прямой кишки коррелирует с эндоскопической степенью тяжести. Для того, чтобы лучше охарактеризовать активность поражения в прямой кишке у пациентов с ЯК, Tsuga и соавт. была разработана отдельная система оценки (таб. 4).

Таблица 4

Система подсчета баллов (выявленные при ЭУС у пациентов с активным ЯК)
(адаптировано по Tsuga et al.) [1, 12]

Количество баллов	Толщина стенки	Слизистая-подслизистая граница	Подслизистая-собственно-мышечная граница
I	Не изменена	Сглажена	Сглажена
II	Изменена	Сглажена	Сглажена
III a	Изменена	Неравномерно изменена	Сглажена
III b	Изменена	Неравномерно изменена	Неравномерно изменена
IV a	Изменена	Размыта	Сглажена
IV b	Изменена	Размыта	Неравномерно изменена

Предложенная система баллов позволяет более объективное описание стенки прямой кишки, тем самым способствует более объективному определению активности болезни (рис. 5 и 6).



Рис. 5. Радиальный ЭУС прямой кишки у пациента с ЯК (Tsuga Score 2): увеличение общей толщины стенки, «сглаженность» на уровне границы слизистой-подслизистой оболочки и на границе подслизистой-собственно мышечной оболочки) [1, 12].

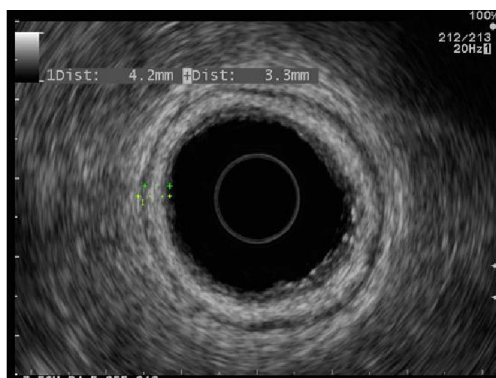


Рис. 6. Радиальный ЭУС прямой кишки у пациента с ЯК (Tsuga Score 4b): тотальные изменения толщины стенки, «размытость» на уровне границы слизистой - подслизистой оболочки, неравномерность утолщений на границе подслизистой - собственно мышечной оболочки [1, 12].

В другом проспективном исследовании Higaki и соавт. у 23 пациентов с подтвержденной ЯК в фазе клинико-эндоскопической ремиссии был проведен ректальный ЭУС, с целью определения толщины стенки [1, 14]. Все пациенты в течение 1 года были на контрольном наблюдении и поддерживались поддерживающей медикаментозной терапии (сульфасалазин 2 г/день или 5-аминосалициловая кислота 1,5 г /день). В течении этого времени у 8 пациентов было выявлено рецидивирование, а остальные пациенты оставались в состоянии ремиссии. Пациенты, которые рецидивировали в течение периода контроля имели значительно большее утолщение первых 3 слоев стенки прямой кишки, выявленные при ЭУС (2,73 мм, 95% ДИ 2,13-3,33 мм) по сравнению с теми пациентами, которые были в ремиссии (1,79 мм, 95% ДИ 1,56-1,99 мм; $P=0,0001$). Данное исследование Higaki и соавт. свидетельствует о том, что ЭУС может стать инструментом для идентификации состояния пациентов с ЯК, которые более склонны к рецидивам и, следовательно, требуют более интенсивного лечения и/или мониторинга.

В исследовании Yoshizawa и соавт. изучали возможности ЭУС в определении толщины слоев стенки кишечника у пациентов с ЯК [15]. На 42 пациентах была продемонстрирована корреляция между толщиной кишечной стенки с клинической активностью. Так, у 27 пациентов (64,2%) изменения были выявлены только в подслизистом слое. При этом клиническая тяжесть состояния колебалась от легкой до умеренной у 24 больных (88,9%), и лишь у 3 (11,1%)

отмечалась тяжелое течение заболевания. И, наоборот, из 15 пациентов, у которых при ЭУС воспаление было распространено на *muscularis propria* или глубже, клиническая тяжесть была высокой у 7 пациентов (46,6%). Важно отметить, что из этих 15 пациентов с более глубоким воспалительным поражением 10 (66,6%) пациентам потребовалась колэктомия, в то время как на индукционную терапию ответили только 5 пациентов. Авторы пришли к выводу что ЭУС может играть роль в прогнозирование клинических исходов и применим для мониторинга данной патологии.

В обсервационном исследовании Hurlstone и соавт. изучали корреляции данных ЭУС с гистопатологией, эндоскопическими и клиническими показателями у 200 пациентов с ЯК и продемонстрировали, что результаты ЭУС всей толстой кишки, действительно коррелировали с эндоскопическими, клиническими и гистопатологическими данными системы оценивания (значения Каппа в диапазоне от 0,48 до 0,78) [1, 16].

Рекомендации ЕССО (2018-2019) для диагностики и оценки тяжести состояния фистульной перианальной болезни Крона рекомендуют использовать МРТ высокого разрешения или ЭУС [17]. В то время как использование МРТ в диагностике перианальной болезни является общепринятым, использование ЭУС выявило отличную диагностическую точность и её потенциальную роль в менеджменте перианальной болезни Крона.

Schwartz и соавт. в своем проспективном исследовании рандомизировали 34 пациента с БК для сравнительной оценки перианального поражения с помощью ЭУС и МРТ. ЭУС продемонстрировало высочайшую точность определения анатомического хода свищей (91%, ДИ 75-98%), точность для МРТ составила 87% (ДИ 69-96%). В случаях, когда МРТ таза или ректальный ЭУС комбинировали с хирургическим обследованием, точность повышалась до 100% [1, 10].

Другая цель применения ЭУС при ВЗК на сегодняшний день – оценка диспластического поражения слизистой оболочки кишечника. Современные рекомендации предполагают, что пациенты с длительным течением ЯК когда-то

столкнуться с проблемой дисплазии, которая должна диагностироваться с использованием либо хромоэндоскопии, либо при помощи забора множественных ступенчатых биопсий [18]. Пациенты с дисплазией высокой степени направляются на колэктомию; в случае, если есть эндоскопически видимое поражение, может быть рассмотрена попытка эндоскопической резекции слизистой оболочки. Решения, касающиеся менеджмента дисплазии низкой степени более дискуссионны. Последние рекомендации ЕССО предлагают подробное междисциплинарное обсуждение для того, чтобы определить, предложить ли пациенту колэктомию или повторить хромоэндоскопию со ступенчатыми биопсиями в течение 3 месяцев [13, 19].

Хотя это пока и не отражено в протоколах ЕССО, ЭУС может точно определять глубину проникновения, и, следовательно, обеспечивать получение подробной информации для принятия адекватного решения. В одном из проспективных исследований у 13 пациентов была продемонстрирована хорошая корреляция между оценкой глубины поражения при ЭУС по сравнению с гистопатологической глубиной [6]. В случаях определения глубины инвазии с использованием ЭУС, опухоли были удалены с помощью EMR (эндоскопическая мукозальная резекция) или была применена колэктомия. ЭУС смог точно предсказать глубину поражения в 15 из 16 опухолей [1, 13, 19-23]. Таким образом, EUS может помочь с дискуссионным вопросом: стоит ли пытаться удалить диспластическое поражение с помощью EMR, или же отправить пациента на колэктомию. Тем не менее, рациональность этого подхода не совсем изучена и в силу этого следует соблюдать повышенную осторожность при принятии данного решения.

Будущие направления. Поскольку область применения ЭУС для диагностики и терапии продолжает расширяться, его значимость для пациентов с ВЗК будет расти. ЭУС может стать альтернативным методом ультразвукового исследования брюшной полости, наравне с КТ или МРТ для выявления доказательств активного воспаления. Более того, ЭУС может быть использован для расширения существующих эндоскопических систем оценки и даже

сокращения необходимости забора биопсийного материала при определенных обстоятельствах. Другое возможное использование ЭУС – диагностика стриктурирующего фенотипа болезни Крона (В2). В частности, ЭУС может помочь отличить злокачественную стриктуру от доброкачественной и определить, является ли данное повреждение острым или хроническим воспалением, а также может помочь в определении более точной локализации аномальной ткани, которая может потребовать биопсии. Наконец, так как терапевтические перспективы ЭУС продолжают развиваться, возможно, что гастроэнтерологи смогут управлять перианальными свищами и абсцессами путем размещения сетонов под эндоскопическим контролем ультразвука без необходимости хирургического вмешательства.

Для дальнейшего определения роли диагностических и терапевтических целей ЭУС при ведении пациентов с ВЗК требуется расширить границы мультидисциплинарного подхода.

Выводы.

1. Применение ЭУС при ВЗК позволяет более четко оценить воспалительный процесс: возможность не только прослеживания, но и фиксация глубины и распространенности поражения всех слоев стенки кишечника, в следствии чего, в случаях осложненного эндоскопического течения, возможна дифференциация между язвенным колитом и болезнью Крона. Данная дифференциация, проводимая посредством ЭУС, основывается на изменениях толщины слизистой оболочки, подслизистого слоя и состояния параколонических лимфоузлов. При язвенном колите более выражено увеличение толщины слизистой оболочки, менее выражено поражение параколонических лимфоузлов, но высока вероятность обнаружения внутростеночных лимфоузлов; при болезни Крона выявляется увеличение толщины подслизистого слоя и поражение параколонических лимфоузлов.

2. Посредством проведенного ЭУС при ВЗК, при наличии нормальной эндоскопической картины, состояние толщины стенок кишечника позволяет судить об эффективности проводимой консервативной терапии.

3. Изменения в толщине стенки кишки при ЭУС, непосредственно утолщение слизистой и/или подслизистой оболочки, находятся в прямой корреляции с маркерами воспаления при ВЗК (С реактивный белок и кальпротектин). Но, при наличии нормальной эндоскопической картины и нормальных показателях С-реактивного белка и кальпротектина, утолщение слизистой и подслизистой, определенных при ЭУС, сопровождается ростом С-высокочувствительного белка в крови (более высокие показатели при утолщении подслизистого слоя) и лактоферрина в кале.

Заключение. У больных с ВЗК (даже при клинико-эндоскопической ремиссии) в 78,9% случаев сохраняется утолщение стенки кишечника, выраженность которой соответствует тяжести состояния. Утолщение стенки кишечника четко коррелирует с выраженностью повышения маркеров воспаления. В то же время, у больных находящихся в стадии клинико-эндоскопической ремиссии, в первую очередь определяется повышение в/ч СРБ и лактоферрина, а затем кальпротектина. Больным ВЗК с целью коррекции как в период обострения, так и в период ремиссии целесообразно периодическое проведение ЭУС кишечника с определением именно высокочувствительного С-реактивного белка в крови и фекальных маркеров: лактоферрина и кальпротектина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES – ƏDƏBİYYAT

1. Fortinsky KJ, Yong E, Yan B, Gallinger ZR The Emerging Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease // J Inflamm Bowel Dis & Disord (2016) 1: 2, 109.
2. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease // Gastrointest Endosc (2015) 81: 1101-1121.
3. Barthelet M Use of endoscopic ultrasound for management of severe, refractory gastrointestinal bleeding // Gastroenterol Hepatol (2012) 8: 678-680.
4. Lew RJ, Ginsberg GG The role of endoscopic ultrasound in Inflammatory bowel disease // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America (2002) 12: 561-571.
5. Wiese DM, Beaulieu D, Slaughter JC, Horst S, Wagnon J, et al. Use of Endoscopic Ultrasound to Guide Adalimumab Treatment in Perianal Crohn's Disease Results in Faster Fistula Healing // Inflamm Bowel Dis (2015) 21: 1594-1599.

6. Kobayashi K, Kawagishi K, Ooka S, Yokoyama K, Sada M, et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasonography for the evaluation of ulcerative colitis-associated tumors // *WJG* (2015) 21: 2693-2699.
7. Ellrichmann M, Wietzke-Braun P, Dhar S, Nikolaus S, Arlt A, et al. Endoscopic ultrasound of the colon for the differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis in comparison with healthy controls // *Alimentary pharmacology & therapeutics* (2014) 39: 823-833.
8. Rustemovic N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Radic D, Opacic M, et al. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease // *BMC Gastroenterol* (2011) 11: 113.
9. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Rosen M, et al. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas // *The American journal of gastroenterology* (2008) 103: 2527-2535.
10. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas // *Gastroenterology* (2001) 121: 1064-1072.
11. Odze RD A contemporary and critical appraisal of 'indeterminate colitis' // *Mod Pathol* (2015) 28: S30-S46.
12. Tsuga K, Haruma K, Fujimura J, Hata J, Tani H, et al. Evaluation of the colorectal wall in normal subjects and patients with ulcerative colitis using an ultrasonic catheter probe // *Gastrointest Endosc* (1998) 48: 477-484.
13. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD. Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detections of complications. Manuscript Doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy113 Copyright © 2018 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).
14. Higaki S, Nohara H, Saitoh Y, Akazawa A, Yanai H, et al. Increased rectal wall thickness may predict relapse in ulcerative colitis: a pilot follow-up study by ultrasonographic colonoscopy // *Endoscopy* (2002) 34: 212-219.
15. Yoshizawa S, Kobayashi K, Katsumata T, Saigenji K, Okayasu I Clinical usefulness of EUS for active ulcerative colitis // *Gastrointest Endosc* (2007) 65: 253-260.
16. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS Prospective evaluation of high-frequency mini-probe ultrasound colonoscopic imaging in ulcerative colitis: a valid tool for predicting clinical severity // *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2005) 17: 1325-1331.
17. Socaciu M, Ciobanu L, Diaconu B, Hagiuc C, Seicean A, et al. NonInvasive Assessment of Inflammation and Treatment Response in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis using Contrast Enhanced Ultrasonography // *J Gastrointest Liver Dis* (2015) 24: 457-465.
18. Ong EM, Ghazi LJ, Schwartz DA, Morteale KJ Crohn's Colitis Foundation of America I. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease // *Inflamm Bowel Dis* (2015) 21: 731-736.
19. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease // *Gastrointestinal endoscopy* (2015) 81: 489-501.
20. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, et al. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease // *J Crohns Colitis* (2013) 7: 982-1018.
21. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management // *J Crohns Colitis*. (2017) Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
22. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders // *J Crohns Colitis*. (2017) Jun 1;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
23. Cârțână ET, Gheonea DI, Săftoiu A. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases // *World J Gastroenterol.*, 2016 Feb 7;22(5):1756-66. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1756.

SUMMARY

POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSTICS AND ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

¹Babayeva G.H., ^{2,3}Mamedov R.I.

¹Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Department of Therapy, Baku, Azerbaijan;

²National Center of Oncology, Department of Invasive Diagnostics and Therapy,
Baku, Azerbaijan;

³Central Hospital of Oil Workers, Department of Gastroenterology and Endoscopy,
Baku, Azerbaijan

Introduction. The issues of rational diagnosis and assessment of the condition of patients with inflammatory bowel diseases (IBD) remain relevant. Unfortunately, the methods used in diagnostics (endoscopy, X-ray, CT, MRI, ultrasound) do not allow to accurately determine the thickness of the intestinal wall with a targeted biopsy during a diagnostic study. This opportunity is provided by endosonography (endoscopic ultrasonography, EUS) - a method that combines the capabilities of endoscopy and ultrasound. **The aim of the study** – to evaluate, using EUS, the dependence of the severity of the condition on the thickness of the intestinal wall in patients with IBD. **Materials and methods.** A total of 90 patients with a morphologically confirmed diagnosis of IBD. All patients were additionally determined by highly sensitive "C" reactive protein (h/s CRP) in the blood, a fecal marker calprotectin and lactoferrin, intestinal EUS was performed. **Results.** In 71 (78.9%) patients with IBD, including 3 patients who were in the stage of clinical and endoscopic remission, the results of EUS revealed a thickening of the intestinal wall from 3.1 to 7.2 mm. The degree of thickening of the intestinal wall directly corresponded to the severity of the patient's condition ($p < 0.05$). The level of increase in the h/s CRP, lactoferrin and calprotectin is reliably associated with the severity of the patient's condition ($p < 0.05$). **Conclusion.** In patients with IBD, in 78.9% of cases, thickening of the intestinal wall remains, the severity of which corresponds to the severity of the condition. For patients with IBD it is advisable to periodically perform intestinal EUS with additional determination of h/s CRP in the blood and fecal marker lactoferrin.

Keywords: inflammatory bowel disease, endoscopic ultrasonography (EUS), intestinal wall thickness, calprotectin, lactoferrin, highly sensitive C-reactive protein.

XÜLASƏ

BAĞIRSAGIN İLTİHABİ XƏSTƏLİKLƏRİ OLAN PASİYENTLƏRİN DİAQNOSTİKA VƏ AĞIRLIQ DƏRƏCƏSİNİN QİYMƏTLƏNDİRMƏSİNDƏ ENDOSKOPIK ULTRASONOQRAFİYANIN İMKANLARI

¹Babayeva G.H., ^{2,3}Məmmədov R.İ.

¹Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan;

²Milli Onkologiya Mərkəzi, invaziv diaqnostika və müalicə şöbəsi, Bakı, Azərbaycan;

³Mərkəzi Neftçilər Xəstəxanası, qastroenterologiya və endoskopiya şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

Aktuallıq. Bağırsağın iltihabı xəstəlikləri ilə (BİX) olan pasiyentlərin vəziyyətinin rəasional diaqnostikası və ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi məsələləri aktual olaraq qalır. Təəssüf ki, diaqnostikada istifadə olunan metodlar (endoskopiya, rentgen, KT, MRT, ultrasəs) diaqnostik tədqiqat zamanı məqsədyönlü biopsiya ilə bağırsağ divarının qalınlığını dəqiq müəyyənləşdirməyə imkan vermir. Bu fürsət endosonoqrafiya (endoskopik ultrasəs, EUS) ilə təmin olunur - bu, endoskopiya və ultrasəs imkanlarını birləşdirən bir metoddur. **Tədqiqatın məqsədi** – BİX xəstələrdə EUS vasitəsi ilə ağırlıq dərəcəsi ilə bağırsağ divarının qalınlığı arasında asılılığı qiymətləndirmək. **Materiallar və metodlar.** 18- 65 yaş arasında morfoloji olaraq təsdiqlənmiş BİX diaqnozu ilə 90 xəstə müayinə edilmişdir. Bütün xəstələrdə qanda yüksək həssaslı "C" - reaktiv zülal (y/h CRP), nəcis markerləri kalprotektin və laktoferrin, EUS-u ilə bağırsağ divarının qalınlığı təyin olunmuşdur. **Nəticələr.** Klinik və endoskopik remissiya mərhələsində olan 3 xəstə daxil olmaqla 71 (78,9%) BİX xəstəsində, EUS-un nəticələrinə görə bağırsağ divarının 3,1 ilə 7,2 mm arasında qalınlaşması aşkar edilmişdir. Bağırsağ divarının qalınlaşma dərəcəsi xəstənin vəziyyətinin ağırlığına birbaşa uyğun gəlirdi ($p < 0,05$). Artmış h/s CRZ, laktoferrin və kalprotektinin səviyyəsi xəstənin vəziyyətinin ağırlığı ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəli idi ($p < 0,05$). **Nəticələr.** BİX olan xəstələrdə, 78,9% patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsinə uyğun bağırsağ divarının qalınlaşması qeyd edilir. Bağırsağ divarının qalınlaşması y/h CRZ artımı ilə birlikdə ilk növbədə laktoferrin və, sonra kalprotektinin artması ilə əlaqələri aşkarlanmışdır. BİX xəstələrində y/h CRZ və fekal laktoferrinin ilə yanaşı vaxtaşırı EUS-illə bağırsağ divarının qalınlığının qiymətləndirilməsinin aparılması tövsiyyə edilir. **Açar sözlər:** bağırsağın iltihabı xəstəlikləri, endoskopik ultrasəs (EUS), bağırsağ divarının qalınlığı, kalprotektin, laktoferrin, yüksək həssaslı C-reaktiv zülal.

Redaksiyaya daxil olub: 12.03.2021

Çapa tövsiyə olunub: 02.04.2021

Rəyçi: t.ü.f.d. Z.M.Babayev