

БОЛЕЗНЬ КРОНА У ДЕТЕЙ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
«РНПЦ Детская хирургия»*

В статье представлены этиология, патогенез, классификация, основные клинические проявления, диагностические критерии, а также основные принципы консервативного и оперативного лечения болезни Крона у детей. Описаны особенности клинических проявлений, данных инструментальных и лабораторных исследований при различных формах болезни Крона у детей, а также дифференциальная диагностика. Освещены принципы определения тяжести заболевания, современные представления о новых возможностях лечения болезни Крона с использованием биологической терапии. Кратко описаны характер операций при осложненных формах болезни, послеоперационное наблюдение за оперированными пациентами, оценка степени тяжести в процессе ремиссии.

Ключевые слова: *болезнь Крона, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, осложнения, послеоперационное наблюдение, дети.*

V. A. Katko, O. A. Pataleta, V. M. Cherevko

CROHN'S DISEASE IN CHILDREN

The article presents the etiology, pathogenesis, classification, main clinical manifestations, diagnostic criteria, the basic principles of conservative and surgical treatment of Crohn's disease in children. The authors highlighted the features of clinical manifestations, data of instrumental

and laboratory studies in various forms of Crohn's disease in children, as well as differential diagnosis. The authors described the principles for determining the severity of the disease, modern ideas about the new treatment options for Crohn's disease using biological therapy. The article describes the nature of operations in complicated forms of the disease, postoperative monitoring of patients after surgery, and assessment of the severity in remission.

Key words: Crohn's disease, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment, complications, postoperative observation, children.

Блезнь Крона (БК) – это хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением, вовлекающим любой отдел желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до прямой кишки, с развитием местных и системных осложнений.

Распространенность БК в популяции составляет около 0,1 %. Пик заболеваемости приходится на возраст 15–30 лет с некоторым преобладанием у женского пола. Считается, что городские условия проживания, прохладный климат и повсеместный рост использования средств домашней гигиены повышают риск развития БК [1, 3, 6].

В европейских странах случаи БК у детей составляют от 1 до 8 на 100 000 человек. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению воспалительных заболеваний кишечника во всем мире, причем в последние десятилетия именно у детей наблюдается рост выявления БК [26].

Первое и полное описание 14 случаев заболевания впервые было представлено в 1932 г. Б. Кроном и его коллегами Л. Гинзбургом и Г. Оппенгеймером в статье «Регионарный илеит: патологическое и клиническое лицо».

Этиология и патогенез. Этиология БК остается неизвестной. Среди причин называются наследственные или генетические, инфекционные, иммунологические факторы.

В качестве пускового момента развития острого воспаления обсуждаются инфекции (микобактерии, вирусы), токсины, компоненты пищи, некоторые лекарственные препараты. Большое значение придают иммунологическим, дисбиотическим, генетическим факторам. Установлена связь между системой гистосовместимости HLA и БК, при которой часто выявляют локусы DR1 и DRw5.

БК является иммунопатологическим заболеванием. В подслизистом слое кишечной стенки формируются гранулемы, содержащие большое количество различных иммунокомпетентных клеток. Кроме того вырабатывается значительное количество антител, образующих циркулирующие или тканевые иммунные комплексы, в том числе противотолстокишечные, которые, являясь неспецифическими, отражают аутоиммунную агрессию.

В результате крупных полногеномных ассоциативных исследований (ПГАИ) идентифицировано бо-

лее 30 локусов, ответственных за воспалительные заболевания кишечника, и в большей или меньшей степени определяющих предрасположенность к БК [10, 20]. При этом наибольшее значение в этот процесс внесли ассоциации БК с мутациями генов, регулирующих процессы распознавания бактерий, аутофагии и дифференцировки лимфоцитов Th17 [28].

В начале 2001 г. двумя независимыми группами исследователей идентифицирован первый локус предрасположенности к БК – ген NOD2, также известный как CARD15 [18, 24]. Ген NOD2/CARD15 кодирует цитозольный белок NOD2, который является внутриклеточным рецептором, распознающим паттерн и связывающим мурамилдипептид – компонент бактериального пептидогликана стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий [16]. Мутации гена NOD2/CARD15 затрагивают регион распознавания мурамилдипептида, нарушая привязку его к белку NOD2 [24]. Хотя к настоящему времени отсутствует общепринятая модель, объясняющая ассоциацию мутаций гена NOD2/CARD15 с развитием БК, большинство специалистов сходятся во мнении, что именно это нарушение определяет иррациональную активацию иммунного ответа на компоненты кишечной микробиоты [23].

Доказано, что у 20–30 % пациентов с БК имеет мутация гена NOD2/CARD15. Тем не менее, пенетрантность аллелей данного гена, как предполагается, не превышает 1 %; это указывает на то, что такие вариации могут быть найдены у большого числа лиц, не страдающих БК [30].

Таким образом, наличие только мутации в гене NOD2/CARD15 недостаточно для развития БК. Согласно результатам нескольких ПГАИ, мутации генов ATG16L1 и IRGM, регулирующих аутофагию, ассоциированы с риском развития БК [17]. Определена роль NOD2 в процессах индукции аутофагии при непосредственном взаимодействии с продуктом гена ATG16L1, и это лишний раз подчеркивает значение мутаций гена NOD2/CARD15 в развитии БК [13].

Несостоятельность аутофагии может снижать клиренс ряда бактерий, обладающих патогенными свойствами. Поэтому в настоящее время активно исследуется взаимосвязь БК и возможных причинных возбудителей инфекций, в частности *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* и адгезивно-инвазивными штаммами *Escherichia coli* [14]. Ряд других генов, которые идентифицированы ПГАИ как факторы пред-

расположенности к БК, отвечают за звенья адаптивного иммунитета и в первую очередь вектора дифференцировки лимфоцитов Th17. Согласно результатам ПГАИ, ряд полиморфизмов гена IL-23R ассоциирован с повышенным риском развития БК [15]. Продуктом данного гена является IL23R – рецептор активации эффекторных клеток Th17 – значимой субпопуляции лимфоцитов в генезе БК. Помимо этого в ПГАИ идентифицированы варианты формы других генов, задействованных в сигнальных путях, зависящих от IL-23. Это мутации гена IL12B, кодирующего субъединицу p40, которая является общей для гетеродимерных цитокинов IL-12 и IL-23, а также гены JAK2 и STAT3, участвующие во внутриклеточной сигнальной трансдукции при активации IL23R [24]. В совокупности эти данные подтверждают значимую роль IL-23 в генезе БК.

Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию БК, является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [19]. Также при этом отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroidetes и Firmicutes. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений БК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C. difficile*. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли – альфа интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

Таким образом, можно предположить, что генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, ассоциированные с альтерацией процесса распознавания молекулярных структур кишечной микробиоты (мутации гена NOD2/CARD15) и аутофагии (мутации генов ATG16L1 и IRGM), являются важнейшим этапом патогенеза БК. По всей видимости, именно данные дефекты играют роль специфических пусковых факторов иррациональной активации компонентов адаптивного иммунитета ЖКТ с преимущественной поляризацией иммунного ответа по типам Th1 и Th17 и последующим развитием воспалительного процесса.

Патология. В противоположность язвенному колиту, при котором повреждается слизистая оболочка толстой кишки, воспалительный процесс при болезни Крона захватывает все слои кишки. Может быть поражен каждый участок пищеварительного канала – от рта до анального канала, хотя преимущественным местом является терминальный отдел подвздошной кишки и проксимальный отдел толстой кишки (3/4 всех случаев заболеваний в детском возрасте).

Изменения начинаются с ограниченного плазмоклеточного и лимфоцитного пропитывания слизистой оболочки кишки, проявляющегося маленькими афтозными язвами. В случае распространения воспаления на глубокие слои стенки наблюдается отечное и лимфатическое изменение подслизистой оболочки с последующим фиброзом. Одновременно возникает в этой области лимфоидное скопление грануляционной ткани. Здесь находятся гистиоциты из так называемых преобразованных эпителиоидных клеток, и они сливаются с частью многоядерных гигантских клеток. Из грануляционной ткани позже может развиваться типичная болезнь Крона. Она перерождается в эпителиоидноклеточную гранулему, которую подтверждают в 60 % случаев после резекции участка кишки и в 25 % – в местных лимфатических узлах. Посредством слияния маленьких язв возникают продольные и поперечные язвы, которые глубоко расположены в стенке кишки и имеют тенденцию к перфорации и образованию свищей. Отечно-фиброзная утолщенная стенка кишки образует с рядом лежащими язвами бугристую поверхность, так называемую «булыжную мостовую». В конце патогенетической цепи стоит сильно утолщенная грубая стенка кишки, которая значительно суживает её просвет. Брыжейка в месте поражения кишки воспалительно инфильтрирована с увеличенными лимфатическими узлами. Это может привести к деформации слепой и восходящей толстой кишки. Типичным для болезни Крона является чередование воспалительно-измененной кишки с нормальными участками, что можно различить макроскопически.

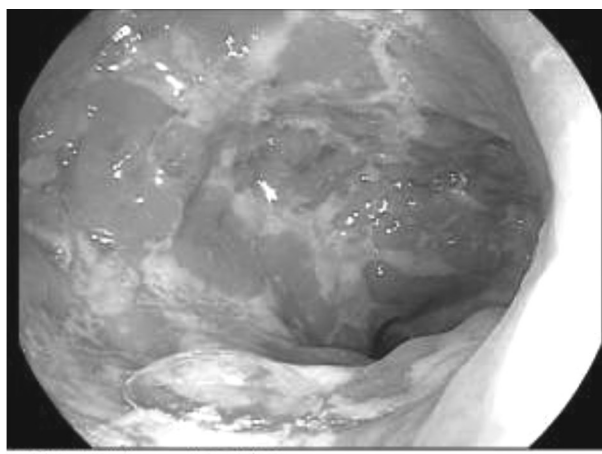
Макроскопическая картина БК при колоноскопии представлена на рисунке 1.

Микроскопические различия болезни Крона и язвенного колита представлены в таблице 1.

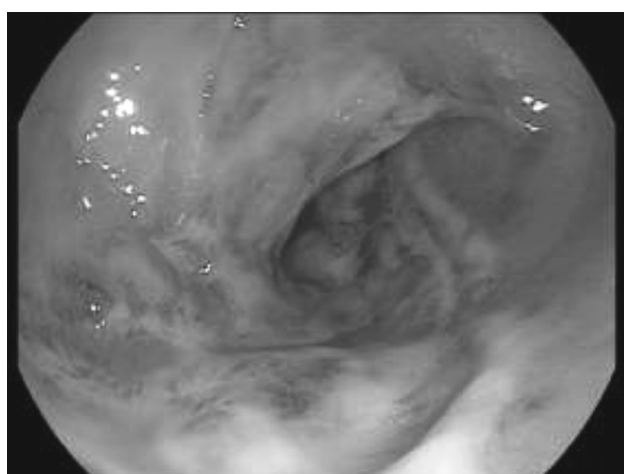
Классификация. Преимущественной локализацией патологического процесса при БК являются дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки. Почти у 50 % всех пациентов с БК имеется поражение подвздошной и толстой кишки. У 30 % пациентов воспаление ограничивается терминальными отделами подвздошной кишки [2, 9]. Вовлечение в патологический процесс верхних отделов ЖКТ и в первую очередь желудка и двенадцатиперстной кишки является редкостью (450 баллов – тяжелое обострение БК).



а



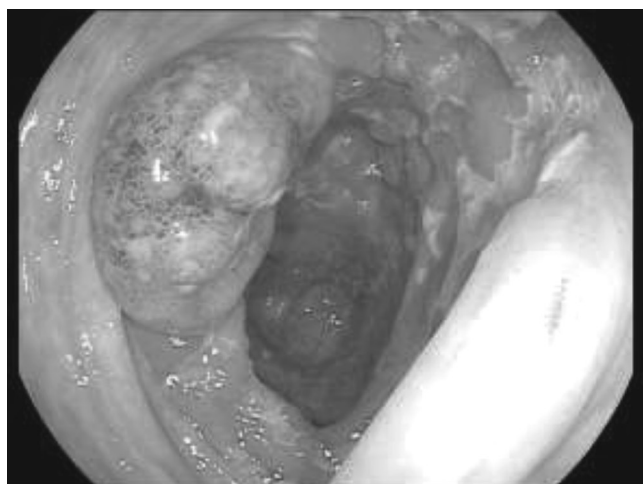
б



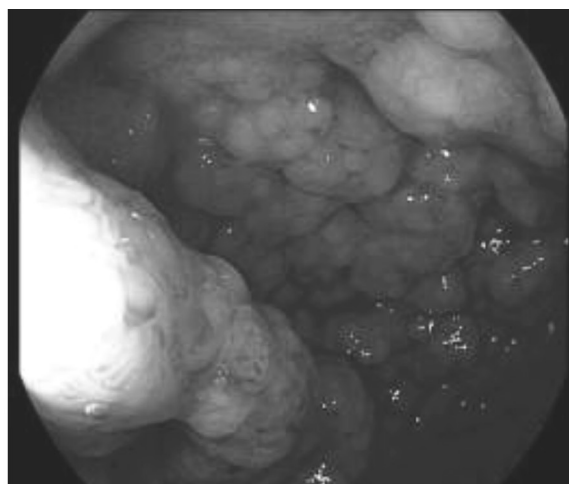
в



г



д



е

Рисунок 1. Макроскопическая картина болезни Крона, выявляемая при колоноскопии: а – язва, покрытая фибрином, на фоне отечной и гиперемированной слизистой дистального отдела подвздошной кишки; б – множественные язвы подвздошной кишки; в – язвы подвздошной кишки с рубцовым стенозом стенки кишки; г – поражение слизистой в области баугиниевой заслонки; д – язвы слизистой проксимального отдела толстой кишки; е – изменения слизистой по типу «булыжной мостовой» (собственное наблюдение)

Таблица 1. Микроскопические различия болезни Крона и язвенного колита

Болезнь Крона	Язвенный колит
Трансмуральное воспаление	Воспаление слизистой (возможно трансмуральное воспаление при высокой активности язвенного колита)
Гранулёмы в стенке кишки и лимфатических узлах (или микрогранулемы)	Отсутствие гранулём (редко гранулёмы, связанные с криптами при высокой активности заболевания)
Абсцессы крипт встречаются редко	Абсцессы крипт обычная находка
Число бокаловидных клеток в норме	Уменьшение бокаловидных клеток
Слизистая утолщена или нормальная	Слизистая оболочка истончена
Поверхностный эпителий в норме	Поверхностный эпителий уплощен
Отсутствие псевдополипов слизистой	Псевдополипы слизистой

Согласно Венской классификации (1998), различают фистулообразующую (пенетрирующую, свищевую), стриктурообразующую и воспалительно-инфильтративную (внутрипросветную) формы БК [6]. Для фистулообразующей формы БК характерно развитие инфильтративных процессов в брюшной полости, образование межкишечных, кишечно-кожных, ректовагинальных свищей и абсцессов. Очень часто в процесс вовлекается анальная область: формируются анальные трещины, перианальные свищи [9]. Стриктурообразующая форма БК проявляется эпизодами кишечной обструкции различной степени выраженности, нередко требующими немедленного хирургического вмешательства ввиду развития полной кишечной непроходимости [25]. Воспалительно-инфильтративная форма заболевания характеризуется преобладанием явлений воспаления с выраженными поносами, лихорадкой, нарастающим похуданием, иногда – гематохезией [4]. В ряде случаев при БК клинические проявления вышеописанных форм заболевания сочетаются.

Монреальская классификация болезни Крона представлена в таблице 2.

Таблица 2. Монреальская классификация БК (M. S. Silverberg et al., 2005)

Возраст (годы)	Локализация	Течение
Моложе 16 (A1)	Илеит (L1)	Не стенозирующее, не пенетрирующее (B1)
17–40 (A2)	Колит (L2)	Стенозирующее (B2)
Старше 40 (A3)	Илеоколит (L3) Изолированное поражение верхних отделов ЖКТ (L4)	Пенетрирующее (B3) + «р» при наличии перианального поражения

Согласно МКБ-10 выделяют следующие формы БК:

- K50 – болезнь Крона (регионарный энтерит);
- K50.0 – болезнь Крона тонкой кишки;
- K50.1 – болезнь Крона толстой кишки;
- K50.8 – другие разновидности болезни Крона;
- K50.9 – болезнь Крона неуточненная.

Клиническая классификация БК у детей (В. Н. Копейкин и соавт., 2001):

I. Форма:

1) локализация (илеит, илеоколит, аноректальная, гастрит, дуоденит, другая локализация);

2) период (инфильтрация, трещины, рубцевание, стенозирование).

II. Фаза:

1) обострение: степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая);

2) ремиссия.

III. Течение (острое, подострое, хроническое).

IV. Внекишечные проявления (спондилоартрит, периферические артриты, афтозный стоматит, узловатая эритема, увеит, склероконъюнктивит, гепатит).

V. Осложнения (свищи – межкишечные, промежностные и др.), перианальные поражения, стенозы кишечника, обтурационная непроходимость, перфорация кишки и перитонит, кишечное кровотечение, токсический мегаколон, амилоидоз, септико-токсические состояния, сосудистые тромбозы, тромбоэмболии.

Для оценки клинической активности (тяжести) БК используется индекс активности БК (Pediatrics Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), индекс Беста) (W. R. Best et al., 1976). Данный индекс базируется на анализе субъективных симптомов и зависит от характеристики жалоб самого пациента и их корректной интерпретации лечащим врачом (таблица 3).

Клиническая картина БК характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострения воспалительного процесса и бессимптомных или малосимптомных ремиссий. Выделяют кишечные и внекишечные проявления. Многообразие клинических форм заболевания связано с вовлечением в воспалительный процесс различных отделов ЖКТ, неоднородностью возрастных групп (от грудного возраста до старшего подросткового) и внекишечными проявлениями заболевания.

Кишечные проявления болезни во многом зависят от локализации патологического процесса и характеризуются несколькими синдромами: болевым, диспепсическим, нарушенного всасывания. Боль в животе – обязательный симптом БК у детей. Частота абдоминальной боли при БК составляет 85–92 %. Интенсивность ее варьирует от незначительной в начале болезни до интенсивной коликообразной,

Таблица 3. Индекс активности БК (индекс Беста)

Критерий	Интерпретация системы подсчета	Коэффициент
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	×2
Боль в животе: 0 – отсутствие 1 – слабая 2 – умеренная 3 – сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	×5
Общее самочувствие: 0 – хорошее 1 – удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	7
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): артрит или артралгия ирит или увеит узловая эритема гангренозная пиодермия афтозный стоматит анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы)	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	×20
Лихорадка ≥ 37,5 °С	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	×20
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи: 0 – нет 1 – да		20
Гематокрит:		
47 минус показатель больного (мужчины) 42 минус показатель больного (женщины)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	×6
Масса тела, кг	1 (фактическая масса : идеальная масса)	×100

Примечание. < 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150–300 баллов – легкое обострение БК, 301–450 баллов – среднетяжелое обострение БК, > 450 баллов – тяжелое обострение БК.

связанной с приемом пищи и дефекацией. При поражении желудка она сопровождается чувством тяжести в эпигастральной области, тошнотой, рвотой. На поздних стадиях боль очень интенсивная, сопровождается вздутием живота. Иногда интенсивные болевые приступы могут быть единственным симптомом заболевания на протяжении длительного времени (до нескольких лет). В ряде случаев боль в животе появляется внезапно с клиникой острого живота [1–3, 5, 7–9].

Детей госпитализируют в хирургические стационары с подозрением на острый аппендицит, аппендикулярный инфильтрат, кишечную непроходимость, инвагинацию кишечника. Свыше 16 % детей с БК на начальном этапе попадают в хирургические отделения, из них более половины (56 % случаев) подвергаются оперативному вмешательству, что ухудшает прогноз болезни и способствует поздней диагностике заболевания. Основным клиническим симптомом БК у детей – диарея – наблюдается в 70–90 % случаев, кал чаще полуоформленный, мягкой консистенции. Объем и частота стула зависят от уровня поражения тонкой кишки – чем он выше, тем чаще стул.

Диагностика. Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones (1989), включающие определение шести ключевых признаков заболевания:

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилорородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение.
2. Прерывистый характер поражения.
3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи.
4. Фиброз: стриктуры.
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки.
7. Наличие саркоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

Таблица 4. Внекишечные проявления болезни Крона

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) Первичный склерозирующий холангит (редко) Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии Амилоидоз

У значительной доли пациентов могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания [5] (таблица 4).

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни. Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что замедляет диагностику. В этой связи при постановке диагноза у значительной части пациентов обнаруживаются симптомы, связанные с осложнениями БК. К ним относят: наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные), инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), анальные трещины, парапроктит (при аноректальном поражении), кишечное кровотечение (редко).

Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и колоноскопию. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления БК, включая лихорадку, дефицит питания, наличие инфильтрата брюшной полости, наружных кишечных свищей, перианальных проявлений (трещин, свищей), а также внекишечные проявления.

Лабораторная диагностика. Исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В С. difficile (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). Для выявления

инфекции в 90 % случаев требуется минимум 4 образца кала. При постановке диагноза выполняется анализ кала на яйца глистов и паразитов. Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная), анемии хронического заболевания, лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипоальбуминемию.

Инструментальная диагностика. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости);
- колоноскопия с илеоскопией;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости);
- биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях).

Диагноз должен быть подтвержден:

- эндоскопическим и морфологическим методом; и/или
- эндоскопическим и рентгенологическим методом.

При необходимости проводят следующие дополнительные исследования:

- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур);
- баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

Таблица 5. Эндоскопическая картина язвенного колита и болезни Крона

	Язвенный колит	Болезнь Крона
Ранняя стадия	Петехиальное кровотечение Гиперемия Возрастающая уязвимость Грануляции	Афтозные поражения Точечные покраснения Редкое контактное кровотечение Неизменные участки
Стадия разгара	Множественные сливные поверхностные язвы Нет трещин Нет свищей Абсцессы крипт Нет эпителиальных клеточных гранулем	Солитарные глубокие, почти продольные язвы Трещины Свищи Булыжный рельеф Эпителиальные клеточные гранулемы

Эндоскопическая картина язвенного колита и болезни Крона в различных стадиях болезни по P. Fruhmorgen, W. Rosch (1974) представлена в таблице 5.

Рентгенологические проявления БК включают регионарное, прерывистое поражение, стриктуры, «булыжную мостовую», свищи и межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.

Морфологическими признаками БК служат:

- глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15–36 % случаев – при биопсии слизистой оболочки);
- фокальная (дискретная) лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением;
- прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

Эндоскопически – макроскопическая картина показывает типичную картину болезни. Особенно с большой вероятностью она будет подтверждена взятием для гистологического исследования пробы ткани и нахождением эпителиоидной гранулемы. В препаратах находят афтоидные и глубокие продольные язвы в окружении здоровых тканей, неизменные пробы тканей из прямой кишки, чередование между воспалительно-измененными и здоровыми тканями (прерывистость), а также так называемую «булыжную мостовую» (рисунок 2).

Как видно из представленного рисунка 2, типичная локализация патологического процесса при болезни Крона – это илеоцекальная область (илеоколит). Воспалительный процесс убывает в дистальном направлении к ректосигмоидному переходу.

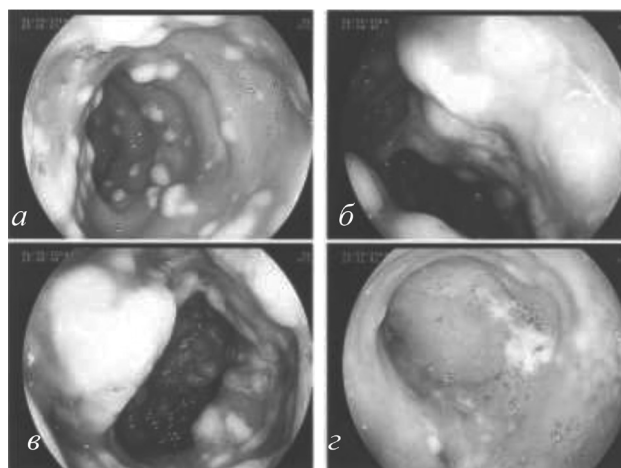


Рисунок 2. Колоноскопия. Болезнь Крона у ребёнка 8 лет. Воспалительно-измененная слизистая толстой кишки (булыжная мостовая): а – илеоцекальный переход; б – восходящая; в – поперечно-ободочная; г – ректосигмоидный переход (собственное наблюдение)

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз болезни Крона следует проводить со следующими болезнями инфекционной и неинфекционной природы (таблица 6).

Таблица 6. Дифференциальная диагностика болезни Крона

Инфекционные	Неинфекционные
Сальмонеллёз	Аппендицит
Шигеллёз	Ишемический колит
Колит, вызванный E. coli	Радиационный колит и энтерит
Псевдотуберкулёз	Мезентериит
Псевдомембранозный колит	Лимфома кишечника
Амёбиаз	Ангиит
Гоноррейный проктит	
Хламидийный проктит	

Консервативное лечение. Медикаментозная терапия БК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5АСК), кортикостероиды (системные и топические), иммуносупрессоры и биологические агенты.

Механизм противовоспалительного действия препаратов 5АСК реализуется путем подавления синтеза провоспалительных цитокинов (IL1, IL2, IL6), фактора некроза опухоли (ФНО), торможения липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Применяют месалазин (*салофальк*), который выпускается в виде таблеток и гранул (250 мг, 500 мг, 1000 мг), свечей ректальных (250 мг, 500 мг), пены дозированной ректальной (1 г) и суспензии ректальной (2 г, 4 г). Пероральные препараты *салофалька* с содержанием месалазина в эудрагитовой L-оболочке (таблетки и гранулы) имеют различные способы высвобождения. Из таблеток большинство месалазина высвобождается сразу в тонкой кишке, а из гранул – в толстой кишке. Доза *салофалька* в период обострения составляет 30–50 мг/кг/сут, в период ремиссии – 15 мг/кг/сут. Максимальная доза для детей до 15 лет не больше 1,5 г/сут курсом 8–12 недель. В период обострения максимальная суточная доза назначается на 6–8 недель с постепенным снижением дозы до поддерживающей в период ремиссии.

При тяжелых обострениях БК и неэффективности препаратов 5АСК показаны системные глюкокортикостероиды (ГКС). Противовоспалительное действие ГКС заключается в ингибировании синтеза простагландинов, провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ2, ИЛ3, ФНО α), стабилизации лизосомальных мембран. Суточная доза *преднизолона* составляет 1–2 мг/кг (перорально, внутривенно, в виде свечей и микроклизм). Возможна комбинированная терапия *преднизолоном* и препаратами 5АСА. По мере уменьшения клинических проявлений доза *преднизолона* постепенно снижается на 5–10 мг в неделю, а после достижения ремиссии пациент переводится на поддерживающее лечение препаратами 5АСК. Продолжительность назначения ГКС составляет 2–3 месяца с постепенным снижением дозы. Использование системных ГКС ограничено побочными реакциями, а также стероидорезистентностью и стероидозависимостью.

Наиболее тяжелыми осложнениями кортикостероидной терапии могут быть остеопороз, остеонекроз, задержка роста, развитие синдрома Кушинга, угнетение функции коры надпочечников, артериальная гипертензия, пептические язвы, электролитные нарушения, стероидный диабет. Избежать побочных эффектов системных ГКС позволяет применение в лечении БК ГКС топического действия (*будесонид*, *буденофальк*). Преимуществом этих препаратов является то, что они плохо всасываются и быстро метаболизируются, оказывая местное противовоспалительное действие, без формирования синдрома отмены. Препараты назначают внутрь по 1 капсуле (3 мг) 3 раза в сутки у детей с 12 лет.

Пациентам с БК при наличии резистентности к ГК, либо при их непереносимости, а также при наличии побочных эффектов (вторичные инфекции, холестатический гепатит, анорексия и др.) показаны иммуносупрессоры (ИС) (*азатиоприн*, *меркаптопурин*, *метотрексат*). Дозировка ИС составляет 1,5–2 мг кг/сут в течение 4–6 недель с постепенным снижением

дозы до 0,5–1 мг/кг/сут, которую поддерживают в течение 3–6 месяцев. При лечении ИС часто возникают побочные эффекты в виде тошноты, диареи, боли в животе, угнетения кроветворения, острого панкреатита, токсического гепатита.

Современным перспективным направлением в лечении БК является *биологическая терапия*, которая обеспечивает влияние на основные звенья патогенеза заболевания. В настоящее время в качестве биологических агентов используют широкий спектр моноклональных антител к провоспалительным цитокинам, интегринам, адгезинам, активированным субпопуляциям лимфоцитов, а также ингибиторы провоспалительных цитокинов. Применяют моноклональные антитела к ФНО (12). К таким препаратам относится *инфликсимаб*, который состоит из 75 % человеческих и 25 % мышинных антител и назначается в дозе 5 мг/кг (3 индукционные дозы в течение 6 недель с последующим введением по 5 мг/кг каждые 8 недель в качестве поддерживающей терапии). *Инфликсимаб* назначают при гормонорезистентной форме заболевания.

В качестве биологической терапии используют также *рекомбинантный иммуноглобулин G (IgG) человека* – моноклональное антитело, содержащее только пептидные последовательности человека *адалимумаб* (22 и др.). Средство показано для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у детей в возрасте от 6 лет, которые не отвечают на терапию ГКС и/или ИС, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии. У детей с массой тела менее 40 кг для индукции ремиссии рекомендуемая начальная доза у детей с болезнью Крона средней и высокой степени активности составляет 40 мг на неделю 0 (день 1) с последующим уменьшением дозы до 20 мг на неделю 2 (день 15). После индукционной терапии начинают поддерживающее лечение в дозе 20 мг 1 раз в 2 недели. При уменьшении клинического ответа возможно увеличение частоты введения препарата до 20 мг 1 раз в неделю. Для детей с массой тела 40 кг и более для индукции ремиссии рекомендуемая начальная доза при высокой степени активности БК составляет 80 мг на неделю 0 (день 1) с последующим уменьшением дозы до 40 мг недели 2 (день 15).

Противопоказания к назначению *адалимумаба*:

- повышенная чувствительность к адалимумабу или к любому другому компоненту препарата;
- активный туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции;
- среднетяжелая и тяжелая сердечная недостаточность.

В настоящее время алгоритмы лечения БК у детей регламентированы рекомендациями Европейского общества болезни Крона и язвенного колита

(европейского сообщества педиатров гастроэнтерологов и нутрициологов).

Антибактериальная терапия (*метронидазол, ципрофлоксацин*) при БК показана при наличии свищей, а также при развитии инфекционных осложнений (перитонит, сепсис, абсцессы). Симптоматическая терапия включает энтеросорбенты, ферменты, миотропные спазмолитики, пробиотики, макро, микро и ультрамикроэлементы, поливитамины.

Хирургическое лечение болезни Крона. Показаниями к хирургическому лечению БК являются:

- кишечное кровотечение;
- кишечная обструкция с признаками непроходимости;
- абсцессы;
- свищи;
- рефрактерность к медикаментозной терапии.

При *кишечном кровотечении* экстренное хирургическое вмешательство показано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на переливания эритроцитарной массы и проведение интенсивной гемостатической терапии. В подобных случаях выполняется резекция пораженного участка кишечника (с наложением анастомоза или без такового) с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией.

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. При выявлении перитонеальных симптомов, свободного газа в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии показано экстренное хирургическое вмешательство, которое может быть ограничено резекцией пораженного участка кишки с формированием анастомоза или энтеро- или колостомы.

Перфорация толстой кишки при БК встречается крайне редко. Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеостомы.

Токсическая дилатация ободочной кишки является редким осложнением при БК и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД). Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одностольной илеостомией.

Хронические осложнения включают стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие опухолей.

Хирургическое лечение БК тонкой кишки и илеоцекальной зоны. Операцией выбора является резек-

ция илеоцекального отдела с формированием илеоасцендоанастомоза. При выявлении стриктуры после первого курса консервативного лечения (т. е. применения ГКС) в качестве первого этапа лечения показана резекция пораженного участка кишки, а не повторный курс консервативной (гормональной) терапии. При наличии активной БК с формированием абсцесса брюшной полости требуется назначение антибиотиков, а также дренирования абсцесса или резекции пораженного участка. Дренирование может осуществляться хирургическим доступом или путем чрезкожного дренирования гнойника.

При наличии стриктур тощей или подвздошной кишки, включая стриктуры анастомоза после предшествовавшей резекции, альтернативой резекции является выполнение стриктуропластики, позволяющей избежать обширных резекций тонкой кишки. Выполнение данного вмешательства возможно при длине стриктуры не более 10 см.

При отсутствии инфильтрата и абсцесса предпочтительней выполнение хирургического вмешательства на тонкой кишке и илеоцекальной зоне лапароскопическим способом. Одномоментное формирование двух анастомозов не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и частоты рецидива заболевания.

Хирургическое лечение БК толстой кишки. Ограниченное поражение толстой кишки при БК (менее трети толстой кишки) не требует колэктомии. В этом случае можно ограничиться резекцией пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей [27]. При наличии поражения в восходящем отделе ободочной кишки проксимальная граница резекции должна располагаться на уровне средних ободочных сосудов с сохранением последних. Правосторонняя гемиколэктомия показана при выявлении необратимых воспалительных процессов в восходящей и (или) поперечной ободочной кишке. В этой ситуации также возможно выполнение расширенной правосторонней гемиколэктомии. При левостороннем поражении выполняется резекция левых отделов с формированием колоректального анастомоза, а при вовлечении в воспалительный процесс также и поперечной ободочной кишки возможно формирование асцендоректального анастомоза.

При отсутствии тяжелых клинических проявлений у пациентов с тотальным поражением толстой кишки при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, адекватной функции континенции и отсутствии перианальных поражений, операцией выбора является колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза.

Все перечисленные хирургические вмешательства допустимо безопасно выполнять с использованием лапароскопических технологий.

Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ. Вовлечение в воспалительный про-

цесс участка кишечника проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки часто приводит к формированию множественных стриктур и межкишечных свищей, что обуславливает неблагоприятный прогноз БК. В качестве хирургического лечения возможно формирование обходного анастомоза, стриктуропластика и резекция пораженного участка.

Лечение БК с перианальными поражениями. При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение местной консервативной терапии. *Простые свищи*, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Показано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. При наличии симптомов возможна ликвидация свища при помощи фистулотомии или его адекватное дренирование при помощи установки дренажей. При отсутствии воспаления слизистой оболочки прямой кишки возможно выполнение низведения слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия.

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение только консервативного лечения. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием илеостомы.

Противорецидивную терапию после оперативного лечения рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6–12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь, эндоскопического (таблица 7). При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования и неинвазивных маркеров воспаления – С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts) воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных вос-

палительных изменений (i2-i4) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или к проведению биологической терапии (*адалиму-мабом, инфликсимабом, цертолизумаба пэголом, ведолизумабом*) у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии *азатиоприном/6-меркаптопурином*. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже раза в 1–3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного средства.

Профилактика и диспансерное наблюдение. Болезнь Крона характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10–20 % пациентов, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у более 90 % пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35–60 % в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания. Гормональная зависимость при БК в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30 % пациентов.

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную (пожизненную терапию) и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контролировать активность заболевания позволяют не только инструментальные методы исследования, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь, уровня фекального кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью язвенного поражения ЖКТ.

При динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять илео-колоноскопию для оценки активности заболевания. Наконец, особенностью диспансерного учета пациентов, подвергшихся резекции участка кишечника по поводу болезни Крона, является обязательное проведение контрольного эндоскопического исследования через 6 месяцев после операции.

Таблица 7. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts (Terdiman J. P., 2008) (при резекции терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной резекции)

Оценка	Определение
i0	Нет признаков воспаления
i1	≤ 5 афтозных язв
i2	> 5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
i3	Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
i4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета

Выводы

1. Наиболее часто при БК у детей поражается дистальный отдел тонкой и проксимальный отдел толстой кишки. Диагноз ставят на основании клинической картины заболевания, результатов эндоскопических исследований с биопсией слизистой оболочки кишечника, рентгенологических методов.

2. Основным методом лечения БК является консервативное лечение. Медикаментозная терапия включает последовательно (при неэффективности или непереносимости) препараты 5-аминосалициловой кислоты (5АСК), кортикостероиды (системные и топические), иммуносупрессоры и биологические агенты.

3. Хирургическое лечение БК показано при кровотечении, рубцовом стенозе с явлениями непроходимости, абсцессах, внутренних свищах.

Литература

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / пер. с нем. А. А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 527 с.
 2. Ашкрафт, К. У., Холдер Т. М. Детская хирургия. – СПб., 1997. – Т. 2. – 387 с.
 3. Воробьев, Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
 4. Григорьева, Г. А., Мешалкина Н. Ю. Болезнь Крона. – М.: Медицина, 2007. – 181 с.
 5. Григорьева, Г. А., Мешалкина Н. Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2011. – № 15. – С. 44–49.
 6. Кайзер, А. М. Колоректальная хирургия / пер. с англ. под ред. Ю. А. Шельгина. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2011. – 751 с.
 7. Каншина, О. А., Каншин Н. Н. Неспецифический язвенный колит у детей (и взрослых). – М.: Биоинформсервис, 2002. – 208 с.
 8. Ривкин, В. Л., Капуллер Л. Л., Белоусова Е. А. Колопроктология: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 368 с.
 9. Филипс, Р. К. С. Колоректальная хирургия / под ред. Г. И. Воробьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
 10. Barrett, J. C., Hansoul S., Nicolae D. L. et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 955–962.
 11. Civitelli, F., Di Nardo G., Oliva S. Colonic ultrasonography in pediatric ulcerative colitis: comparative study with colonoscopy // UEG. – 2013. – Vol. 1, suppl 1. – P. 530.
 12. Colombel, J., Sandborn W. J., Rutgeerts P. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 52–65.
 13. Cooney, R., Baker J., Brain O. et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation // Nat Med. – 2010. – № 16 (1). – P. 90–97.
 14. Das, K. M., Seril D. N. Mycobacterium avium Subspecies paratuberculosis in Crohn's disease: the puzzle continues // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46 (8). – P. 627–628.

15. Duerr, R. H., Taylor K. D., Brant S. R. et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. – 2006. – Vol. 314 (5804). – P. 1461–1463.
 16. Grimes, C. L., Ariyananda Lde Z., Melnyk J. E., O'Shea E. K. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment // J. Am Chem. Soc. – 2012. – Vol. 134 (33). – P. 13535–13537.
 17. Hampe, J., Franke A., Rosenstiel P. et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1 // Nat. Genet. – 2007. – № 39 (2). – P. 207–211.
 18. Hugot, J. P., Chamaillard M., Zouali H. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 599–603.
 19. Khor, B., Gardet A., Xavier R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease // Nature. – 2011. – Vol. 474. – P. 307–317.
 20. Lee, Y. H., Song G. G. Pathway analysis of a genome-wide association study of ileal Crohn's disease // DNA Cell Biol. – 2012. – № 31 (10). – P. 1549–1554.
 21. Lennard-Jones, J. E. Classification of inflammatory bowel disease. Scand // J. Gastroenterol. Suppl I. – 1989. – Vol. 170. – P. 2–6.
 22. Lofberg, R., Louis E., Reinisch W. Adalimumab e activeness in TNF-antagonist-naive patients and in iximab nonresponders with Crohn's disease: results from the CARE study // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 303.
 23. Maev, I. V., Andreev D. N. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease // Intern J. Biomed. – 2014. – № 4 (1). – P. 7–10.
 24. Ogura, Y., Bonen D. K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 603–606.
 25. Polgar, N., Csongei V., Szabo M. et al. Investigation of JAK2, STAT3 and CCR6 polymorphisms and their gene-gene interactions in inflammatory bowel disease // Int. J. Immunogenet. – 2012. – № 39 (3). – P. 247–252.
 26. Riello, L. et al. Tolerance and efficacy of Azathioprine in pediatric Crohn's disease // Inflamm Bowel Dis. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 2138–2143.
 27. Ruemmele, F. M. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric crohn's disease // Journal of Crohn's & colitis. – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. 179–207.
 28. Stocchi, L., Milsom J. W., Fazio V. W. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial // Surgery. – 2008. – Vol. 144. – P. 622–627.
 29. Sands, B. E., Siegel C. A. Crohn's disease / Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. – Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 111.
 30. Terdiman, J. P., Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 6(6). – P. 616–620.
 31. Zhou, Z., Lin X. Y., Akolkar P. N. et al. Variation at NOD2/CARD15 in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi Jewish population // Am J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 3095–3101.

Поступила 9.01.2020 г.