

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Римская Алена Михайловна

**Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей
с воспалительными заболеваниями кишечника**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Горелов Александр Васильевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Эпидемиология и этиология воспалительных заболеваний кишечника у детей.....	16
1.2. Клиника воспалительных заболеваний кишечника.....	18
1.3. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника.....	22
1.3.1. Клиническая оценка активности воспалительных заболеваний кишечника	22
1.3.2. Лабораторная диагностика активности воспалительных заболеваний кишечника	23
1.3.2.1. Нейтрофильно-моноцитарный индекс	24
1.3.2.2. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс	25
1.3.2.3. Системный иммуновоспалительный индекс	26
1.3.2.4. С-реактивный белок.....	26
1.3.2.5. Интерлейкины.....	27
1.3.2.6. Фекальный кальпротектин	28
1.3.3. Эндоскопическая оценка активности воспалительных заболеваний кишечника	30
1.3.4. Морфологическая оценка активности воспалительных заболеваний кишечника	32
1.4. Терапия.....	32
1.4.1. Вопросы питания при воспалительных заболеваниях кишечника	33
1.4.2. Препараты 5-аминосалициловой кислоты.....	34
1.4.3. Глюкокортикостероиды.....	35
1.4.4. Иммуносупрессоры.....	37
1.4.5. Биологическая терапия	39
1.4.6. Исходы воспалительных заболеваний кишечника у детей.....	44
1.4.7. Заключение	45

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования	47
2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика	50
2.2.1. Общеклинические методы	50
2.2.2. Лабораторная диагностика	52
2.2.3. Инструментальные методы	53
2.3. Статистическая обработка полученных данных	55
2.4. Математическое моделирование	56
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ.....	58
3.1. Возрастная, гендерная и клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	58
3.2. Динамическое изменение серологических, клинических, эндоскопических и морфологических маркеров активности воспалительных заболеваний кишечника в течение года от постановки диагноза.....	64
3.3. Сравнение интегральных гематологических индексов с классическими клиническими и лабораторными маркерами активности заболевания, эндоскопическими и морфологическими шкалами	70
3.4. Моделирование комплексного применения совокупности лабораторных маркеров воспаления в прогнозировании клинической, эндоскопической и морфологической активности	77
3.5. Влияние назначения генно-инженерной биологической терапии на показатели активности воспалительных заболеваний кишечника	78
3.6. Использование интерлейкина-6 при ведении детей с воспалительными заболеваниями кишечника	90
3.7. Клинический случай №1	99
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЯМ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	103

4.1. Клинический случай № 2	112
ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА	115
5.1. Предикторы переключения генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника	115
5.2. Выживаемость генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника	122
5.2.1. Выживаемость первой линии генно-инженерной биологической терапии	122
5.2.2. Выживаемость второй линии генно-инженерной биологической терапии	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – термин, объединяющий состояния, характеризующиеся хроническим рецидивирующим, иммуноопосредованным воспалением в желудочно-кишечном тракте, с развитием системных и внекишечных осложнений [1]. По тяжести течения, частоте осложнений и оперативных вмешательств они занимают одно из лидирующих мест в структуре заболеваний ЖКТ [2]. Основные формы имеют много общих клинических и эпидемиологических характеристик, к ним относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [3, 4].

Заболеваемость ВЗК постоянно растет, и по некоторым данным, около 0,3% жителей земли имеет этот диагноз [5]. В сравнении со взрослыми, заболеваемость ВЗК у детей растет еще большими темпами, так, исходя из математической модели прогнозирования, распространенность ЯК и БК к 2030 году вырастет в 2-6 раз, в зависимости от страны [6]. При этом, клинические проявления ВЗК в педиатрической популяции носят более тяжелый и распространенный характер, больший процент внекишечных проявлений [7]. Тяжесть может варьировать от субклинических форм, которые легко поддаются первой линии терапии, до тяжелых, медикаментозно неконтролируемых форм течения заболевания, приводящим к оперативным вмешательствам и резкому снижению качества жизни пациентов [8].

Патогенез ВЗК остается до конца не изучен, однако описано множество факторов риска, связанных с генетической предрасположенностью, характером питания, составом микробиоты, применением лекарственных средств и наличием вредных привычек [9].

Целью терапии ВЗК является достижение клинической, лабораторной, эндоскопической и морфологической ремиссии, что требует проведение частых

инвазивных обследований, в том числе регулярных эндоскопических исследований с применением анестезиологического обеспечения [1]. Это обуславливает необходимость поиска менее инвазивных маркеров ВЗК, которые бы коррелировали с рутинными показателями активности, а также были доступными финансово и просты в определении, для возможности использования в амбулаторных и стационарных условиях [10]. Сегодня в терапии ВЗК у детей, согласно рекомендациям ведущих мировых сообществ, используется принцип «снизу вверх», при котором начинают лечение с препаратов 5-аск, ГКС, при неэффективности подключают тиопурины и затем ГИБТ [11]. Таким образом, в настоящее время, показанием для назначения генно-инженерной биологической терапии детям с ВЗК является неэффективность базисной терапии, стероидорезистентность, стероидозависимость, а также неблагоприятный фенотип для БК [12, 13]. При этом использование биологических препаратов, несмотря на длительную историю их применения, связано с рядом ограничений: небольшое количество разрешенных препаратов в детском возрасте, первичная неэффективность и потеря ответа, что требует разработки индивидуального подхода к использованию ГИБТ у детей [14].

Учитывая все вышеописанные сложности в диагностике и терапии ВЗК у детей, вопрос о поиске новых малоинвазивных маркеров, а также особенности применения ГИБТ у детей являются крайне актуальными.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время при оценке активности болезни Крона и язвенного колита используют клинические индексы активности (PUCAI/PCDAI), эндоскопические индексы активности (UCEIS/SES-CD), оценивают морфологическую активность по шкалам (Robarts, Nancy, Geboes, IBD-DCA), лабораторные параметры: общий анализ крови, включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови, включая уровни С-реактивного белка (СРБ), альбумина, среди

фекальных маркеров определяют уровень фекального кальпротектина (ФК). В мировом медицинском сообществе сегодня проводится множество исследований по поиску новых маркеров, среди которых рассматривают хемокины, цитокины, интерлейкины, мРНК, а также индексы, основанные на рутинных маркерах, например нейтрофильно-моноцитарный, лимоцитарно-моноцитарный и системный иммуновоспалительный индекс. Помимо использования биомаркеров в качестве диагностики и оценки активности заболевания, многообещающим может быть их применение в качестве терапевтического лекарственного мониторинга различных протоколов ведения детей с ВЗК.

Другим вектором изучения ВЗК является изучение особенностей применения биологической терапии в реальной практике, с оценкой предикторов назначения ГИБТ, первичной неэффективности препарата, или потери ответа на него, выживаемость первой линии ГИБТ, особенности переключения между группами биологических препаратов, однако большая часть исследований проводится во взрослой популяции пациентов с ВЗК.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизировать современные протоколы ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с использованием интегральных гематологических индексов и маркеров системного воспаления, серологических и фекальных биомаркеров.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические особенности течения и исходы воспалительных заболеваний кишечника у детей в зависимости от применяемых современных протоколов ведения с включением препаратов генно-инженерной биологической терапии и без них.

2. Установить диагностическую значимость интегральных гематологических индексов (нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного,

системного иммуновоспалительного индекса) в сравнении с индексами клинической, эндоскопической и морфологической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей.

3. Оценить активность воспалительных заболеваний кишечника у детей в течение года с момента дебюта заболевания с помощью комплекса индексов активности – детских клинических (PCDAI, PUCAI), интегральных гематологических индексов, серологических и фекальных биомаркеров воспаления, эндоскопических (SES-CD, UCEIS) и морфологических (IBD-DCA) шкал.

4. Выявить предикторы раннего назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии на основании анализа фенотипических особенностей, лабораторных показателей активности, в том числе интерлейкина-6, индексов клинической, эндоскопической и морфологической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей.

5. Разработать алгоритм оптимизации протоколов ведения детей с воспалительных заболеваний кишечника с использованием математического моделирования, основанного на комплексе изученных клинических, гематологических, серологических, эндоскопических и морфологических характеристик заболевания.

Научная новизна

Впервые продемонстрирована значимость индексов системного воспаления и интегральных гематологических индексов в качестве маркеров активности воспалительных заболеваний кишечника.

Впервые, на основании РОК-анализа, определена прогностическая значимость и пороговые значения нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного, системного иммуновоспалительного индексов и интерлейкина-6, а также их корреляция с классическими лабораторными маркерами воспаления,

используемыми в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин).

Впервые определены значимые предикторы необходимости раннего назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

Впервые разработаны алгоритмы ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с включением интегральных гематологических индексов и интерлейкина-6.

Научно обоснована новая тактика для предотвращения неблагоприятного исхода воспалительных заболеваний кишечника у детей на основе выявленных математической моделью факторов риска переключения генно-инженерной биологической терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучены основные демографические, фенотипические и клинко-лабораторные характеристики пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от применяемых современных протоколов ведения с включением препаратов генно-инженерной биологической терапии и без них, в течение года от дебюта заболевания. На основании полученных данных была создана база данных, которая может стать основой для создания федерального регистра воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Оптимизированы алгоритмы ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с использованием нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного и системного иммуновоспалительного индексов, продемонстрировавших высокую информативность в оценке активности болезни Крона и язвенного колита.

Разработаны рекомендации для практикующих специалистов по использованию интерлейкина-6 у детей с тяжелыми формами воспалительных

заболеваний кишечника, с учетом его высокой прогностической значимости как предиктора назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии.

Применена разработанная модель машинного обучения, основанная на анализе совокупности лабораторных характеристик, что позволило прогнозировать эндоскопическую и морфологическую активность заболевания, снизить частоту инвазивных процедур, повысить эффективность терапии и улучшить долгосрочный прогноз заболевания.

На основании математического моделирования были определены клинко-лабораторные предикторы раннего назначения и переключения биологической терапии. Полученные данные создают возможности для персонализации ведения пациентов и своевременной коррекции лечения.

Методология и методы исследования

В процессе разработки темы исследования был проведен тщательный анализ литературы, посвященный современным аспектам диагностики и лечения ВЗК.

Ретроспективно-проспективное исследование 193 пациентов с ВЗК, проходивших обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении УДКБ в период с января 2018 г. по декабрь 2024 г., проведено на базе кафедры детских болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оценку медицинской документации проводили за период 3 года, с учетом клинко-лабораторных и инструментальных показателей пациентов.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и

стандартных отклонений (SD), с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение количественных показателей выполнялось при помощи t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса, критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Мера эффекта рассчитывалась как отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Анализ корреляционной связи проводился с помощью коэффициентов хи-квадрат Пирсона, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связи между категориальными показателями оценивалась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

У детей с высокой клинико-лабораторной, эндоскопической и морфологической активностью воспалительных заболеваний кишечника, раннее включение генно-инженерной биологических препаратов, позволяет быстрее

достичь глубокую ремиссию заболевания по сравнению с детьми, получающими только базисную терапию.

Интегральные гематологические индексы – эффективные, доступные лабораторные маркеры для определения активности воспалительных заболеваний кишечника у детей, коррелирующие с классическими маркерами воспаления (нейтрофильно-моноцитарный индекс – фекальный кальпротектин, лимфоцитарно-моноцитарный индекс – СОЭ, системный иммуновоспалительный индекс – СРБ). Наибольшей информативностью в дебюте обладает LMR, в качестве оценки ответа на терапию в 2 недели – SII, в 3 месяца - NMR и SII, LMR и SII в 1 год.

Назначение генно-инженерной биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в первые 3 месяца от дебюта заболевания сопровождается более выраженным снижением активности, что проявляется положительной динамикой ключевых маркеров воспаления (фекальный кальпротектин, NMR, SII). Частота эндоскопической ремиссии составила 61,5% при назначении ГИБТ с 3 месяцев против 21,7% без терапии и 13,7% при назначении через год.

Ключевыми клинико-лабораторными параметрами назначения генно-инженерной биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника являются: возраст более 15 лет, стаж заболевания более 3-х лет, IBD-DCA более 4 в дебюте, наличие суставного синдрома, неблагоприятные фенотипы болезни Крона, курс глюкокортикостероидов в дебюте. Предикторами переключения генно-инженерной биологической терапии являются: интенсификация первой линии ГИБТ, пропуски введения более 15% случаев в год, наличие отягощённого наследственного анамнеза по ВЗК. Интерлейкин-6 может быть использован в качестве дополнительного малоинвазивного маркера раннего назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии у детей с прогностически неблагоприятным течением ВЗК.

Использование модели машинного обучения, основанной на совокупности лабораторных показателей, позволяет повысить точность прогнозирования течения

заболевания и оптимизировать показания к проведению инвазивных исследований и выбор тактики терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки – 3. Медицинские науки, группе научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 – Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, подвергшихся воздействию внешних факторов.

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимала участие в исследовательской работе на всех ее этапах: выборе направления исследования, анализе литературы, разработке плана и дизайна исследования, постановке цели и задач исследования, ведении пациентов в стационаре, обработке медицинской документации пациентов с изучаемой патологией, формировании базы данных, анализе, статистической обработке, интерпретации и обобщении полученных результатов, представлении результатов диссертационной работы на научно-практических конференциях, публикации тезисов и статей по теме исследования, внедрении разработанных рекомендаций в клиническую практику, формулировании основных положений диссертационного исследования, выводов и практических рекомендаций.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведенное исследование основывается на современных актуальных данных о диагностике и терапии пациентов с ВЗК в детской популяции, описанных в отечественной и иностранной литературе. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается качественным дизайном исследования, репрезентативной выборкой пациентов, современными методами статистического анализа, которые в совокупности обеспечивают соответствие полученных данных поставленным целям и задачам.

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы, доложены и обсуждены на: Международной XVII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва 25.11.2022 г.), Научно-практической конференции 4 Всероссийского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» (Москва, 15.05.2023 г.), Научно-практической конференции «Храним традиции и развиваем технологии» (Москва, 17.05.2023 г.), Научно-практической конференции «Между нормой и патологией-реализация междисциплинарного подхода в педиатрии» (Новосибирск, 25.10.2023 г.), Международной XVIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва 24.11.2023 г.), Научно-практической конференции «Храним традиции и развиваем технологии» (Москва, 15.05.2024 г.), Научно-практической конференции в рамках пятого всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным участием "Виртуоз педиатрии" (Москва, 20.05.2024 г.), Международной XIX Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 22.11.2024 г.), Научно-практической конференции «10 лет работы Центра детской гастроэнтерологии Морозовской ДГКБ» (Москва 14.02.2025 г.).

Апробация работы проведена на расширенном методическом совещании сотрудников кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
Протокол заседания апробационной комиссии кафедры детских болезней КИДЗ
им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) №8 от 20 мая 2025 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 7 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 246 источников, из них 46 отечественных и 200 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 48 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и этиология воспалительных заболеваний кишечника у детей

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), представляют собой группу хронических иммуновоспалительных заболеваний, неизвестной этиологии, которые характеризуются воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием системных и внекишечных осложнений, и которые потенциально могут привести к инвалидизации [1, 15]. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – две основные нозологии, которые объединяет термин воспалительные заболевания кишечника [3, 4]. Их этиология, патогенез и клиническая картина во многом схожи, однако есть ряд принципиальных отличий [7, 16]. Болезнь Крона характеризуется прерывистым, сегментарным трансмуральным воспалением, которое может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, в то время как язвенный колит, обычно проявляется непрерывным воспалением слизистой оболочки, ограниченным толстой кишкой [1]. Трансмуральные лимфоидные скопления и гранулёмы подтверждают диагноз БК, тогда как крипт-абсцессы и базальная плазмоцитарная инфильтрация без гранулём характерны для ЯК [17].

ВЗК – генетически опосредованное заболевание. Было открыто более 200 локусов, связанных с заболеванием [18]. Часть генов связана с эпителиальным барьером и регенерацией эпителия (MUC19, GNA12, STAT3, NKX2-3), часть с врожденным иммунитетом (NOD2, FCGR2A/B, CARD9, REL), иммунологической толерантностью (IL27, SBNO2, IL1R1/IL1R2, IL10, CREM) и другими аллелями, кодирующими иммунный ответ [19]. За исключением ряда моногенных форм, ВЗК обусловлены комбинацией множества локусов, которые реализуются под действием неблагоприятных внешних факторов. Таким образом, на фоне генетической предрасположенности, затрагивающей регуляцию врождённого и

адаптивного иммунного ответа, а также функции эпителиального барьера и аутофагии, под воздействием неблагоприятных экзогенных факторов, таких как изменения микробиоты, западный тип питания, прием антибактериальных препаратов, психоэмоциональный стресс, урбанизация – формируются условия для иммунной дисрегуляции [20]. В результате активации врождённого иммунитета, макрофаги, дендритные клетки и тучные клетки начинают продукцию провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-18, IL-1, IL-6, IL-33 и другие [21]. Развивается стойкий воспалительный процесс, сопровождающийся нарушением проницаемости слизистой оболочки, транслокацией микробных антигенов и активацией Th1/Th17-звеньев адаптивного иммунитета. Которые в свою очередь продуцируют IL-17 и IL-22, а также другие медиаторы, поддерживающие воспаление и усиливающие рекрутирование клеток врожденного иммунитета, что способствует формированию хронического воспаления и тканевого ремоделирования, определяя клиническое течение воспалительных заболеваний кишечника [22]. Несмотря на полиморфизм патогенеза, наследственность также играет важную роль, так, риск развития ВЗК у родственников первой степени родства вырастает в 3-20 раз в зависимости от популяции [23].

Традиционно считалось, что для ВЗК свойственна территориальная предрасположенность - рост с востока на запад и с юга на север, однако, в настоящее время, с ростом индустриализации различия в распространенности между странами все менее выражены [2]. Эти данные подтверждают результаты недавних исследований. Lu С. и соавт. сообщают, что заболеваемость ВЗК составляет $1,37 \times 10^5$ в Азии и $3,4 \times 10^5$ в Китае [24]. В 2020 году были опубликованы результаты мультицентрового метаанализа данных 195 стран, сообщающие об увеличении числа больных с ВЗК с 79,5 до 84,3 на 100 тыс. населения с 1990 по 2017 гг. [5, 25]. Однако это может быть связано не только с увеличением заболеваемости, но и с хроническим течением заболевания, на фоне увеличения средней продолжительности жизни [26]. В сравнении со взрослыми, заболеваемость ВЗК у детей растет еще большими темпами и результаты

исследований разных стран описывают аналогичные тенденции [6]. Ведущими причинами роста заболеваемости принято считать переход от сельскохозяйственного образа жизни к постиндустриальному, смена рациона богатого клетчаткой на высоко переработанные промышленные продукты, увеличение уровня стресса, ассоциированного с проживанием в крупных городах, а также инфекционные заболевания и прием нестероидных противовоспалительных и антибактериальных препаратов [9]. По результатам популяционного исследования на французской когорте, в которую вошли 1350 человек с педиатрическим началом ВЗК заболеваемость ЯК и БК выросла за период с 1988 по 2011 год в два раза [27]. В США распространенность ВЗК у детей выросла более чем в два раза с 33 на 100 000 населения в 2007 году до 77 в 2016 году [28]. Интересной является тенденция по увеличению заболеваемости БК относительно ЯК, во всех эпидемиологических исследованиях частота ЯК всегда превышала частоту БК, однако, если 25 лет назад это соотношение составляло 3,5:1, сегодня оно уже 1,6:1 [29, 30].

1.2. Клиника воспалительных заболеваний кишечника

Дебютировать воспалительные заболевания кишечника могут остро, с появлением лихорадки, многократного разжиженного стула с кровью и слизью, выраженным болевым синдромом, однако чаще они начинаются подостро, с постепенным нарастанием симптомов [31]. Кишечные проявления, такие как боль в животе, диарея, примеси крови в стуле, являются, как правило, основными клиническими проявлениями воспалительных заболеваний кишечника, а их выраженность различается в зависимости от локализации и степени поражения болезнью [32]. Так, при поражении верхних отделов ЖКТ пациенты могут жаловаться на одинофагию, или изжогу, а также боль в эпигастральной области. Вздутие живота, тошнота и рвота через час после еды могут свидетельствовать о сужении просвета тонкой кишки. Воспаление толстого кишечника, и в особенности

его нижних отделов, может сопровождаться схваткообразной болью внизу живота, тенезмами и примесями крови в стуле [33]. Не смотря на схожесть симптомов при БК и ЯК, встречаются они с разной частотой. Наиболее часто наблюдаются боль в животе 62% и 72%, диарея 74% и 56%, кровь в стуле 94% и 22%, немотивированная потеря массы тела 31% и 58%, слабость 12% и 27%, сниженный аппетит 6% и 25%, тошнота и рвота 0,06% и 6%, нарушение роста 0,6% и 3,7%, перианальные поражения 0% и 6,6% для ЯК и БК соответственно [8]. При этом обострения ЯК и БК могут также сопровождаться общими симптомами: лихорадкой, слабостью, потерей аппетита и нарушениями сна, признаками кишечной непроходимости, снижением веса [7]. Длительное субклиническое течение ВЗК, сопровождающееся хроническим воспалением и мальабсорбцией способно приводить к значимым нарушениям нутритивного статуса, что клинически проявляется задержкой роста и задержкой полового развития, особенно в педиатрической практике [34].

Помимо поражения ЖКТ, в воспалительный процесс могут быть вовлечены практически все системы органов, включая суставы, печень, кожу, почки и легкие [35, 36]. До сих пор нет единой классификации внекишечных проявлений (ВКП), один из подходов разделяет ВКП в зависимости от ассоциации с активностью БК и ЯК. Например, первичносклерозирующий холангит и анкилозирующий спондилоартрит не связаны с активностью ВЗК, а периферический артрит и узловатая эритема зависят от степени воспаления в кишке [37]. Согласно последнему консенсусу Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов у взрослых, ВКП классифицируют как классические (увеит, склерит, эписклерит, поражение слизистой рта, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, спондилоартропатия аксиальная и неаксиальная, гангренозная пиодермия, узловатая эритема и синдром Свита), ассоциированные с ВЗК состояния (рассеянный склероз, интерстициальное заболевание легких, бронхоэктазы и миокардит), осложнения ВЗК (цереброваскулярные и тромбоэмболические события, ишемическая болезнь сердца, утомляемость, анемия), побочные эффекты от лечения (перикардит, панкреатит, остеопороз). Однако данная классификация не может быть полностью экстраполирована на

детскую когорту [13]. На практике чаще используется классификация по системам органов: кожа и слизистые (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, синдром Свита, метастатическая болезнь Крона, афтозный стоматит, ангулярный стоматит, вегетативный пиостоматит, орофациальный гранулематоз, псориаз, алопеция), опорно-двигательный аппарат (периферическая артропатия, осевая артропатия, остеопороз), поражение глаз (uveит, эписклерит, конъюнктивит, глаукома, сосудистое заболевание сетчатки), гепато-билиарная система (первичный склерозирующий холангит, цирроз печени, холангиокарцинома, стеатогепатоз, желчекаменная болезнь, гранулематозный гепатит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит, абсцесс печени), поражение нервной системы (инсульт ишемический, рассеянный склероз, оптический неврит, поперечный миелит, эпилепсия, энцефалопатия, периферическая нейропатия, миастения, полимиозит), органы дыхания (хронический бронхит, бронхоэктазы, фиброзирующий альвеолит, интерстициальные заболевания легких, легочный васкулит, плеврит), сердечно-сосудистая система (кардиомиопатия, эндокардит, миокардит), мочевыделительная система (мочекаменная болезнь, амилоидоз, интерстициальный нефрит), система кроветворения и свёртывания крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, тромбоцитопения, гипокоагуляция, гиперкоагуляция, тромбозы) [38, 39, 40, 41, 42]. В последних отечественных клинических рекомендациях ВКП делятся на аутоиммунные, связанные с активностью заболевания, аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания и обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями [3, 4].

По данным Jose F. et al., ВКП развиваются у 29% детей в течение 15 лет после постановки диагноза [43]. В канадской когорте, цифры были еще выше частота возникновения ВКП составила 28%, при этом большинство случаев (87%) приходится на первый год после постановки диагноза [44]. В исследовании Rahmani P. и соавт. из 73 пациентов с ВЗК у 7 (21,21%) с БК и 5 (12,5%) с ЯК был выявлен артрит, при БК афтозный стоматит у 5 (15,15%) и узловатая эритема у 2 (6,06%) [45]. В работе Kavcar Z. и соавт. частота встречаемости ВКП составила 75% при БК и 68,8% при ЯК. Гепатобилиарное поражение было выявлено у 17 (41,5%)

пациентов, поражение суставов у 13 (29,5%), остеопения у 7 (16,3%), остеопороз у 3 (7%), увеит у 1 (2,3%) и узловатая эритема у 1 (2,3%) [46]. Наблюдения детей с ВЗК немногочисленны, по данным Яблоковой Е.А. и соавт. из 66 детей с ВЗК у 9% были ВКП в дебюте и у 36,4% присоединились в течение прогрессирования заболевания, при этом суставной синдром наблюдался у 14% [47]. В одноцентровом исследовании 175 детей с воспалительными заболеваниями кишечника 68% с болезнью Крона и 32% с язвенным колитом имели внекишечные проявления в виде суставного синдрома, который предшествовал кишечным проявлениям у 52% пациентов [48].

Патогенез ВКП до сих пор до конца не изучен, основные теории связаны с перекрестной реакцией других систем органов с антигенами желудочно-кишечного тракта и генетической предрасположенностью [9]. Возможно, мишенью для такого перекреста является изоформа тропомиозина, которая экспрессируется помимо кишечника в суставах, глазах, коже и эпителии желчевыводящих путей [49]. Генетическая предрасположенность ВЗК+ВКП связана с основным комплексом гистосовместимости, установлена связь генотипов HLA-A2, -DR1, и -DQ5 с развитием ВКП при БК и HLA-DRB1, -B27, и -B58 при ЯК [50].

Одним из самых частых ВКП является поражение суставов, оно встречается у 16-33% пациентов [47]. Суставные проявления можно разделить на артралгии – болезненность в области суставов, без объективных признаков воспаления, осевую форму – вовлечение позвоночника, крестцово-подвздошных суставов, и периферическую – с поражением коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и локтевых суставов [51]. Артралгия, или не воспалительная боль в суставах редко изучается отдельно от артрита, но по некоторым данным она встречается у 22% пациентов с БК и 14% с ЯК и сильно снижает качество жизни пациентов, не смотря на отсутствие объективных симптомов воспаления [52]. Поражение периферических суставов (ППС) проявляется покраснением, припухлостью и ограничением подвижности в суставе, стойкая деформация встречается крайне редко. ППС усиливается при обострении со стороны кишечника и ассоциировано с другими ВКП, такими как увеит, узловатая эритема,

афтозный стоматит [47]. Как правило, ППС разрешается на фоне базисной противовоспалительной терапии ВЗК, а также приеме TNF-альфа и И12/23 [53].

1.3. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника

1.3.1. Клиническая оценка активности воспалительных заболеваний кишечника

Для унификации клинических проявлений были разработаны педиатрические индексы активности Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) и Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) для БК и ЯК соответственно. Общими для них являются оценка выраженности болей в животе, частота и консистенция стула, а также наличие примесей крови в нем, самочувствие ребенка. При ЯК оценивается также наличие дефекаций в ночные часы, а при БК физическое развитие, перианальные и внекишечные проявления и ряд лабораторных показателей, гематокрит, альбумин, СОЭ [15, 54, 55].

Воспалительные заболевания кишечника, и в особенности БК, зачастую сопровождаются задержкой роста и снижением индекса массы тела (ИМТ) [56]. Рост ниже 10-го перцентиля наблюдается в среднем у 32% пациентов с БК и 13% с ЯК [57]. По данным Majnemer A. и соавт., на момент постановки диагноза, у 24% пациентов с БК и 9% с ЯК ИМТ находится ниже пятого перцентиля [58, 59]. Причины задержки физического развития многофакторны. Диспепсические симптомы и боль в животе приводят к снижению аппетита и отказу от еды [60]. Некоторые пациенты и их родители самостоятельно ограничивают себя в питании, в связи со страхом усиления симптомов и предубеждений о влиянии продуктов на развитие воспаления в кишечнике [61]. За счет повреждения слизистой оболочки кишечника, в особенности при тонкокишечной форме болезни Крона, происходит сокращение ее всасывательной поверхности, что приводит к мальабсорбции и мальдигестии [62]. Провосполительные цитокины напрямую могут влиять на рост

и вес, так ФНО-а и IL-6 способны снижать аппетит через воздействие на гипоталамическую систему [63]. А ряд исследований показал, что IL-6 препятствует выработке инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1 [64]. Снижение аппетита может быть связано с побочными эффектами от проводимой терапии, например тошнотой на фоне приема метотрексата [65].

При этом, после достижения стойкой ремиссии, росто-весовые показатели улучшаются, что становится еще одним отражением эффективности лечения [56]. Поэтому важно на каждом приеме измерять рост и вес пациента, рассчитывать SDS роста и SDS индекса массы тела для оценки динамики состояния [54, 56].

1.3.2. Лабораторная диагностика активности воспалительных заболеваний кишечника

Лабораторные исследования при ВЗК используются для верификации диагноза, регулярного мониторинга, а также для оценки безопасности получаемой терапии [66]. В основных мировых рекомендациях по диагностике ВЗК чаще всего встречаются следующие показатели: общий анализ крови, включая лейкоциты, с лейкоцитарной формулой, гемоглобин, гематокрит, эритроциты или их индексы [3, 4]. В общем анализе традиционно оценивается уровень лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, что обусловлено патогенезом ВЗК, в котором участвуют компоненты мукозального, адаптивного и врожденного иммунитета [67]. Однако данные показатели не являются специфичными, например, лейкоциты могут повышаться при любом воспалительном процессе, в том числе при обострении ВЗК, а также на фоне приема глюкокортикостероидов, одновременно на фоне терапии тиопуринами лейкоциты могут значительно снижаться [68]. На фоне активно используемых в клинической практике СОЭ и СРБ, другие лабораторные маркеры, включая лейкоцитарные индексы, оказались менее исследованными, однако являются актуальными, учитывая низкую стоимость и доступность [69].

1.3.2.1. Нейтрофильно-моноцитарный индекс

Нейтрофильно-моноцитарный индекс (NMR) отражает баланс между двумя ключевыми компонентами иммунного ответа: нейтрофилы — маркеры острого воспаления, быстро реагирующие на повреждение тканей, моноциты — участвуют в хроническом воспалении, дифференцируясь в макрофаги и дендритные клетки [70]. При ВЗК уровень нейтрофилов повышается, а моноциты могут либо увеличиваться вследствие хронического воспаления, либо снижаться из-за миграции в ткани [67]. NMR изучается при многих иммуновоспалительных заболеваниях, например, при ревматоидном артрите он был предиктором повышения СОЭ и СРБ с чувствительностью 87% и специфичностью 80% [71]. При язвенном колите прогностические данные NMR весьма противоречивы, Sina M. et al. сообщают о его корреляции с активностью ($p=0,011$), а точка cut-off составила 12,2 (чувствительность 63%, специфичность 61%) [72]. В другом исследовании NMR был значительно выше при активном ЯК, чем в ремиссии, медианы составили 12,3 и 8,1, соответственно ($p < 0,001$), а также NMR положительно коррелировал с уровнем СРБ ($r = 0.62$, $p < 0,001$) и эндоскопической тяжестью ($r = 0.58$, $p < 0,001$), его чувствительность и специфичность для выявления активного ЯК составили 74% и 68% ($AUC = 0.76$) [73]. В исследовании Ishida N. и соавт. напротив, уровень NMR составил 10.8 ± 4.2 и 12.9 ± 9.4 при 0-1 и 2-3 степени эндоскопической активности по шкале Мейо, что не было статистически значимо ($p=0,151$) [74]. При БК NMR был выше в обострении, чем при ремиссии ($p = 0.003$), и коррелировал с уровнем фекального кальпротектина ($r = 0.51$, $p < 0,05$), порог NMR для выявления активности составил 9,5 (чувствительность 72%, специфичность 75%) [75]. Тем не менее, в исследовании Pei J., была разработана модель искусственной нейронной сети на основе показателей общего анализа крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, NMR не стал лучшим маркером ($AUC < 0,7$), в отличие от LMR ($AUC = 0.815$), однако был включен в модель, так как в комбинации с другими параметрами (RBC, HTC, WBC, NEU) улучшал предсказательную способность [76].

1.3.2.2. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс

Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (LMR) – это расчетный показатель, который отражает соотношение лимфоцитов и моноцитов в общем анализе крови, его потенциальную пользу в оценке активности ВЗК Cherfane С. Е. И соавт. описывали давно [77]. Однако референсные значения для LMR все еще однозначно не определены. В исследовании Moosmann J. И соавт. LMR был максимальным 5,78 для девочек и 5,58 для мальчиков в возрасте 1-2 лет и постепенно снижался до 3,73 у девочек и 3,55 у мальчиков в подростковом возрасте [78]. При язвенном колите LMR отрицательно коррелирует с эндоскопической активностью, а совместное использование LMR и СРБ (СРБ >0,27 мг/дл и LMR <4,35) было эффективнее, чем эти маркеры по отдельности, при проведении ROC-анализа площадь под кривой для LMR была выше, чем для СРБ в прогнозировании эндоскопической ремиссии [74]. В небольшом исследовании 2019 г. пороговым значением для выявления активного ЯК стал уровень LMR менее 2,88 с чувствительностью и специфичностью 90% [79]. Хи М. и соавт. сообщают о пороговом значении 3,1 (чувствительность 76%, специфичность 67%), а также значимой корреляцией с активностью ЯК $r=-0.55$ ($p < 0.001$) [10]. Patel D. M. et al. сообщают, что предсказывать обострение ВЗК можно при снижении LMR ниже 3,01 с чувствительностью 88% и специфичностью 87% [80]. В работе Pei J. И соавт. LMR был выше при обострении ВЗК чем в ремиссии при ЯК (3.18 (2.20–4.40) против 4.18 (2.90–6.62) ($p=0.003$)) и при БК (2.21 (1.33–3.58) против 3.69 (2.65–4.80) ($p<0.001$)) [75]. LMR исследовался также как предиктор постоперационных осложнений при ВЗК, однако статистически значимых данных показано не было [81].

1.3.2.3. Системный иммуновоспалительный индекс

Системный иммуновоспалительный индекс (СИ) рассчитывается как тромбоциты, умноженные на нейтрофилы, и поделенные на лимфоциты в абсолютных числах, его используют для оценки системного воспаления при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, оценке прогноза при онкологических заболеваниях [82]. В самом крупном мета-анализе, посвященном СИ при ВЗК сравнили показатели индекса у 1127 пациентов с ЯК и 686 здоровых лиц, СИ был значительно ниже у здоровых людей по сравнению с пациентами с ЯК, а также у пациентов в стадии ремиссии по сравнению с пациентами с активной формой заболевания, cut-off диапазон составил 485.95–781.5 [83]. Хие У. и соавт. сравнили уровень СИ у пациентов с ЯК и группой контроля, и он был значительно повышен у пациентов с ЯК и тесно связан с активностью заболевания (AUC = 0.711 (95% ДИ: 0.630–0.791, $p < 0,001$), пороговое значение составило 485.95 чувствительность 64.1%, специфичность 75%), а также коррелировал с СОЭ ($r=0.336$) и СРБ ($r=0.480$) [15, 84]. При сравнении уровня СИ у лиц с ВЗК и группой контроля, у первых он был значимо выше 861 (483–1566) против 552 (359–1060) ($p < 0,001$), а также он был в среднем выше при активном воспалении чем в ремиссии как при ЯК (985 (534–1661) против 602 (412–927) ($p=0.003$)), так и при БК (1966 (1075–2969) против 660 (434–1118) (<0.001)) [75].

1.3.2.4. С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) – неспецифический маркер воспаления, вырабатываемый преимущественно гепатоцитами, а также гладкомышечными клетками, лимфоцитами и макрофагами под влиянием интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли α , IL-1 β и других провоспалительных цитокинов [15, 85]. В свою очередь СРБ взаимодействует с системой комплемента и IgG, что приводит к еще большей выработке цитокинов [86]. СРБ имеет относительно короткий

период полураспада (19 ч), его уровень быстро повышается до 1000 раз в первые 24 часа при бактериальных инфекциях и снижается через 18-20 часов после окончания провоспалительного воздействия [87]. При ВЗК СРБ вероятно связан с более глубоким поражением кишечной стенки, так как его уровень значительно повышается при пенетрирующей форме БК и менее выражено поднимается при ЯК и, как правило, это характеризует более тяжелые формы [88, 89]. При постановке диагноза ВЗК чувствительность и специфичность СРБ составляет 63% (51%–73%) и 88% (80%–93%) соответственно [90]. В выявлении эндоскопической ремиссии СРБ обладает чувствительностью в диапазоне 50,5-53,3% и специфичностью в диапазоне 85,1-87,2% [91]. Таким образом, анализ на СРБ быстрый, доступен в рутинной практике как в амбулаторном звене, так и в стационаре, что делает его удачным маркером, однако низкая специфичность не позволяет использовать его как единственный маркер активности ВЗК [92].

1.3.2.5. Интерлейкины

Цитокины и хемокины – белки, которые являются не только ведущими участниками в иммунном ответе, но и известными мишенями в терапии ВЗК [93]. Наиболее изученными являются интерферон- γ и ФНО- α , IL-1 α и IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, они обладают способностью индуцировать мобилизацию клеток и проницаемость сосудов и коррелируют с активностью воспаления [94]. Чрезмерная экспрессия IL-6 при БК и ЯК позволяет исследовать его в качестве потенциального маркера активности ВЗК [95].

Он является фактором дифференцировки В-клеток и фактором активации Т-клеток, а также IL-6 повышает экспрессию факторов адгезии на эндотелиальных клетках, что обеспечивает миграцию фагоцитов и лимфоцитов к месту воспаления [96]. Есть данные о способности IL-6 участвовать в регуляции целостности кишечного эпителиального барьера и секреции слизи, одновременно микробиом кишечника может стимулировать секрецию IL-6 [97]. Кроме того, IL-6

контролирует баланс между Tregs и провоспалительными Т-клетками. Таким образом, IL-6 в норме поддерживает целостность кишечного барьера, однако при развитии хронического воспаления избыток IL-6 усугубляет повреждение тканей и поддерживает воспалительный процесс, в связи с этим, вмешательство с помощью ингибиторов IL-6/IL-6R не всегда будет полезным для лечения ВЗК [98]. Уровень ИЛ-6 при ВЗК был положительно связан с тяжестью гистологических и эндоскопических проявлений, частотой рецидивов и клинической активностью заболевания [99]. Исследование Cantor M. J. и соавт. показало связь полиморфизма генов IL-6 с такими формами заболевания, как илеоколит, колит или илеит [100]. При сравнении с контрольной группой, IL-6 был значимо выше при ВЗК, а также показал высокую корреляцию с СРБ и клиническими индексами активности у взрослых [101]. Eirini M. и соавт. сообщают, что IL-6 показал более высокую корреляцию с клинической и эндоскопической ремиссией, чем СРБ и ФК [102]. Уровень IL-6 был значительно повышен у пациентов с БК по сравнению со здоровыми людьми (до 32,7 нг/мл против 1,6 пг/мл в норме) [103]. Медианные значения IL-6 при ЯК составили 7,715 пг/мл (3,475–14,63) и 2.95 пг/мл (2,17–5,44) для обострения и ремиссии соответственно [104]. Одновременно в исследовании Godala M. и соавт. разница в уровне IL-6 между БК, ЯК и группой контроля не была статистически значимой ($p=0.748$) [105]. Противоречивые данные, полученные при изучении места IL-6 в диагностике ВЗК побуждают к дальнейшему изучению этого маркера.

1.3.2.6. Фекальный кальпротектин

Фекальный кальпротектин – кальций-цинк-связывающий белок, содержащийся преимущественно в нейтрофилах и макрофагах [106]. При воспалительных процессах в слизистой оболочке кишечника происходит их активация, агрегация и гибель, что приводит к высвобождению большого количества кальпротектина в просвет кишечника [107]. Благодаря устойчивости к

бактериальной флоре, ферментам кишечника и факторам внешней среды, ФК остается стабильным при комнатной температуре в течение 7 дней, а также легко измеряется иммуноферментным анализом что делает его удобным маркером [108]. Во многих исследованиях была показана корреляция ФК с эндоскопической и гистологической активностями заболевания [109]. Однако, согласно позиции ESPGHAN, его значения не могут быть использованы для градации уровня активности по степеням, и он не может использоваться как единственный метод оценки воспаления в кишечнике, что во многом связано с вариабельностью референсных значений в детском возрасте [110]. Фекальный кальпротектин может также повышаться на фоне широкого спектра гастроэнтерологических и системных заболеваний, включая инфекционные энтероколиты, целиакию, синдром раздраженного кишечника, аллергические гастроэнтеропатии, системную красную волчанку, ювенильный идиопатический артрит, опухолевые процессы желудочно-кишечного тракта, однако его наибольшая клиническая значимость подтверждена именно при воспалительных заболеваниях кишечника [86, 111]. На основании ограниченных данных, полученных во взрослой популяции, уровень ФК повышается раньше, чем ухудшается клиническая и эндоскопическая картина заболевания, поэтому ФК остается актуальным маркером активности заболевания [112]. В настоящий момент не определены параметры оценки ремиссии или обострения на основании уровня ФК, но есть ориентировочные цифры. Так уровень ФК ниже 300 мг/г может свидетельствовать о заживлении СО у детей с ВЗК, а значения от 400 до 800 мг/г позволяют прогнозировать рецидив заболевания [113]. Одновременно ряд других исследователей принимает за пороговое значение ФК равный 250 мг/г, в качестве предиктора обострения с вероятностью 90% [112]. На основании большого числа исследований можно сделать вывод об эффективности использования ФК как маркера активности ВЗК.

1.3.3. Эндоскопическая оценка активности воспалительных заболеваний кишечника

Эндоскопическая диагностика является золотым стандартом диагностики ВЗК, а также оценки эффективности проводимой терапии [3, 4]. Протяженность поражения кишечника, а также наличие стенозирования или пенетрации отражает активность заболевания и влияет на тактику лечения. Учитывая динамическое изменение локализации воспаления при ВЗК у детей, Монреальская классификация, применяемая у взрослых, была пересмотрена и в 2010 году создана Парижская классификация (Таблицы 1, 2) [114].

Таблица 1 – Парижская классификация болезни Крона [115]

По локализации	По форме
Терминальный илеит – L1	Нестенозирующая и непенетрирующая (воспалительная) – V1
Изолированный колит – L2	Стенозирующая – V2
Илеит и колит – L3	Пенетрирующая – V3
Верхние отделы – L4	Возможные сочетания: V2V3 – сочетание стеноза и пенетрации Сочетание с перианальными поражениями V1p, V2p, V3p
Перианальные изменения – p	По возрасту
Возможные сочетания ab	G0 – нет нарушения роста G1 – есть нарушение роста

Таблица 2 – Парижская классификация язвенного колита

Критерий	Градация
Протяженность поражения (колоноскопия)	E1 - язвенный проктит E2 - левосторонний ЯК (ниже селезеночного изгиба) E3 - распространенный ЯК (ниже печеночного изгиба) E4 - панколит (выше печеночного изгиба)
Тяжесть	S0 – отсутствие тяжелой атаки в анамнезе S1 – наличие тяжелой атаки в анамнезе (PUCAI>65)
Рост	G0 - нет задержки роста G1 - задержка роста

Для оценки эндоскопической активности ВЗК существует несколько шкал. 35 лет назад французской группой исследователей была разработана первая

валидированная шкала для болезни Крона Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) [116]. А спустя 15 лет вошла в клиническую практику более простая и воспроизводимая шкала Crohn's disease endoscopic index of severity (SES-CD), которой сегодня пользуются чаще всего, в ней оцениваются размеры и протяженность язвенных поражений, протяженность воспаления, наличие стенозов, ранжированные от 0 до 3, в 5 сегментах кишечника [15, 117]. По совокупности баллов устанавливается степень активности: 0–2 балла оценивается как ремиссия, 3–6 баллов – минимальная активность, 7–15 баллов – умеренная активность, >16 баллов – тяжелая степень активности. (Таблица 5 представлена в разделе 2.2 Методы исследования) [118].

При ЯК с 1987 года традиционно использовалась шкала Mayo, однако сегодня она применяется в основном в научных целях [119]. На смену ей пришел более простой эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) [120]. Он оценивает сосудистый рисунок, кровотечение и наличие эрозий и язв в баллах от 0 до 3 на наиболее пораженном участке толстого кишечника. (Таблица 6 представлена в разделе 2.2 Методы исследования). Совокупность баллов интерпретируется как 0-1 балла – ремиссия, 2-4 минимальная активность, 5-6 умеренная активность, 7-8 – высокая активность. Несмотря на отсутствие консенсуса, для оценки эффективности терапии, недавний консенсус STRIDE-II рекомендует для эндоскопического ответа принять снижение активности по шкале Mayo на ≥ 1 балл или снижение UCEIS на ≥ 2 балла [118, 121].

Неотъемлемой частью диагностики при ВЗК является проведение эзофагостроуденоскопии, в связи с тем, что у трети пациентов с БК может отмечаться бессимптомное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта [86]. А учитывая обнаружение гранулем в этих отделах, ЭГДС должна проводиться всем детям при первичном обследовании и сопровождаться получением двух или более биопсий из каждого участка, независимо от проявлений болезни и эндоскопического вида [17].

В процессе колоноскопии проводится лестничная биопсия из каждого отдела толстого кишечника для дальнейшей морфологической оценки.

1.3.4. Морфологическая оценка активности воспалительных заболеваний кишечника

Достижение гистологической ремиссии является целью терапии и имеет преимущество над эндоскопическим заживлением слизистой в прогнозировании долгосрочной ремиссии ВЗК, а также для профилактики рака при ЯК [122, 123]. Согласно позиции ЕССО самыми патогномичными гистологическими признаками воспалительных заболеваний кишечника являются атрофия и деструкция крипт, однако они не коррелируют с активностью процесса [124]. Существует множество индексов гистологической активности, описывающих степень воспаления, наличие клеточной инфильтрации в собственной пластинке, нарушение архитектоники [118, 125]. Несмотря на отсутствие единого «золотого стандарта» морфологической оценки активности ЯК и БК, есть ряд наиболее распространенных, валидированных шкал, к ним относят индексы Robarts, Nancy, К. Geboes и шкалу IBD-DCA [126, 127, 128, 129]. IBD-DCA включает в себя 3 показателя D-распространенность, C-признаки хронизации и A-признаки активности, каждый из которых делится на 3 подтипа в зависимости от выраженности процесса. В 2021 году рабочая группа во главе с Lang-Schwarz С. опубликовала заключение о ее корреляции с индексом Nancy и упрощенной шкалой Geboes (SGS), правомочности ее использования в рутинной практике и клинических исследованиях [129]. Однако в рутинной практике в основном используется общее гистопатологическое описание, с вариантом ВЗК, оценкой активности и дисплазии [130].

1.4. Терапия

Особенностью терапии ВЗК в педиатрической практике является гораздо меньшее, относительно взрослых, количество разрешенных к применению у детей препаратов, и несмотря на широкие терапевтические возможности у взрослых,

время от одобрения препарата у взрослых, до одобрения у детей составило 6,5 лет для 5-АСК, 6 лет для ИНФ, и 7,5 лет для АДА [131]. Для индукции и поддержания ремиссии традиционно используется стратегия «лечение до достижения цели», которая заключается в постепенном усилении терапии, начиная с препаратов 5-АСК и ГКС, прибавляя иммуносупрессоры и затем переходя к ГИБТ [11].

1.4.1. Вопросы питания при воспалительных заболеваниях кишечника

Особняком в лечении ВЗК стоит полное энтеральное питание (ПЭП), так как оно является одним из вариантов терапии первой линии для индукции ремиссии у детей с воспалительной формой болезни Крона [3, 4]. Но ПЭП связано с рядом ограничений – необходимость длительного нахождения в стационаре, ПЭП назначается на 6-8 недель, плохая переносимость энтеральных питательных смесей из-за вкуса или запаха [132]. В 2024 году были опубликованы результаты исследования Reverse EEN, у пациентов с БК низкой активности, на фоне приема смузи из взбитых цельных продуктов в качестве энтерального питания было значимое увеличение микробного разнообразия, а также у 60% снижение ФК и у 80% достигнута клиническая ремиссия [133]. Сегодня продолжает разрабатываться стратегия ModuLife, это современная концепция лечебного энтерального питания, разработанная специально для пациентов с БК, которая предполагает индивидуализированный подход, основанный на комбинации полноценного энтерального питания с противовоспалительными компонентами [134, 135]. Несмотря на многообещающие результаты, ключевые исследования проводились на маленьких выборках, часто без ослепления, поэтому необходим дальнейший поиск решения в этой области. Согласно последнему консенсусу ЕССО, посвященному диетотерапии при болезни Крона и язвенном колите нет универсальной диеты, выраженно снижающей активность заболевания [136]. Рекомендованы общие принципы разнообразного питания, основанные на

средиземноморской диете богатой железом, кальцием, витаминами, пищевыми волокнами [137].

1.4.2. Препараты 5-аминосалициловой кислоты

Аминосалицилаты — это класс лекарственных препаратов, традиционно используемых в качестве терапии первой линии для индукции и поддержания ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника легкой и средней степени тяжести, однако, в то время как их применение при ЯК имеет хороший уровень доказательности, их эффективность при болезни Крона противоречива [118, 138, 139]. Точный механизм действия аминосалицилатов остается неясным, современные данные свидетельствуют об их преимущественно топическом действии в слизистой оболочке толстой кишки [140]. 5-АСА индуцирует экспрессию класса ядерных рецепторов, что приводит к увеличению количества рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARs) в эпителиальных клетках толстой кишки [141]. PPAR- γ участвует в контроле воспаления, клеточной пролиферации, апоптоза и модуляции выработки цитокинов, а также обладает противоопухолевым действием, что обуславливает канцеропревентивный эффект 5-АСК при ЯК [142]. В связи с множеством вариантов поражения кишечника, были разработаны различные лекарственные формы для целенаправленного высвобождения активного вещества в необходимом отделе ЖКТ. Например, оболочка Эудрагит S (асакол, месакол) начинает растворяться при $pH \geq 7,0$, поэтому зоной высвобождения является толстая кишка на 60-79% и подвздошная кишка на 21-40%, а добавление к оболочке эудрагит L матриксного ядра Eudragit NE40 (салофальк гранулы) позволяет большей части препарата высвободиться в толстом кишечнике 95% против 5% в тонком [143]. Оболочка из этилцеллюлозы (пентаса, кансалазин) обеспечивает времязависимый механизм высвобождения, благодаря чему препарат начинает высвобождаться от 12-перстной кишки и заканчивает в толстом кишечнике [144]. Кохрейновский

обзор 2010 года показал превосходство ректальных форм 5-АСК над ректальными стероидами в достижении ремиссии при ЯК [145]. Комбинированная терапия ректальными и пероральными формами 5-АСК была эффективнее исключительно пероральной [146]. В исследовании Levine A. и соавт. 42% детей с легкой и средней степенью тяжести ЯК, рефрактерными к пероральному месалазину, достигли клинической ремиссии при добавлении клизм месалазина [147]. Однако, несмотря на высокую эффективность 5-АСК, их способность к достижению ремиссии значительно ниже, чем у кортикостероидов [148]. Согласно клиническим рекомендациям РФ, рекомендованная начальная доза для индукции ремиссии при легкой и среднетяжелой активности язвенного колита составляет 30-50 мг/кг/сут и может увеличиваться до 75 мг/кг/сут, при этом максимальная суточная доза не должна превышать таковую у взрослых, то есть 4,8 г/сутки [3, 4].

Применение 5-АСК при болезни Крона у детей ограничено и рекомендовано только отдельным пациентам с легкой формой заболевания [149]. Уже в конце прошлого века два крупных исследования – TAS и ECCDS не показали положительного эффекта в достижении ремиссии от добавления 5-АСК к терапии кортикостероидами, что было затем подтверждено в более поздних работах [150, 151, 152]. Эта группа препаратов была убрана из взрослых клинических рекомендаций РФ по лечению БК и оставлена в индивидуальных случаях для детей с легким течением БК [3, 153].

1.4.3. Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) использовались в качестве первой линии для индукции ремиссии при болезни Крона и язвенного колита у детей и взрослых на протяжении последних 60 лет [86]. На фоне их применения до 85% детей достигают клинической ремиссии при ВЗК [154, 155]. Однако 31% детей с БК и 45% детей с ЯК сформировали стероидозависимость через 1 год от постановки диагноза [156, 157]. Большое количество побочных эффектов системных ГКС, таких как

деминерализация костей, замедление темпов роста, иммуносупрессия, ожирение и многие другие, а также развитие стероидозависимости и стероидорезистентности, приводит к тенденции в более коротком использовании ГКС [12, 13]. В исследовании Kandavel P. и соавт. применение ГКС снизилось с 28 % в 2007 году до 12 % в 2018 году [158]. На сегодняшний день системные ГКС показаны при среднетяжелой и тяжелой воспалительной форме БК, при невозможности применения ПЭП [3]. При ЯК системные ГКС могут назначаться при сочетании среднетяжелой атаки и системных проявлений, а также некоторым пациентам с тяжелой атакой и отсутствием ответа на терапию препаратами 5-АСК [4].

Для минимизации осложнений от системных форм были разработаны топические ГКС, работающие в терминальном отделе подвздошной кишки при болезни Крона и толстом кишечнике при язвенном колите [159]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению БК и ЯК у детей, среди местных форм используется только будесонид [3, 4]. Levine и соавт. сравнили применение системных и местных ГКС у детей, через 12 недель ремиссия была достигнута у 47% пациентов из группы будесонида и 50 % пациентов из группы преднизолона, при этом побочные эффекты отмечены у 32% получавших будесонид и 71% преднизолон ($p < 0,05$) [160]. По данным Escher и соавт. клиническая ремиссия через 2 недели после начала лечения наступила у 50% пациентов как при приеме системных, так и местных ГКС, на 8-й неделе 55% в группе будесонида и 71% в группе преднизолона, что не является статистически значимым, при этом побочные эффекты закономерно чаще отмечались на фоне системных ГКС [115, 161]. Таким образом, ГКС остаются основным препаратом для индукции при болезни Крона, однако их неспособность влиять на заживление слизистой оболочки кишечника, а также высокий риск осложнений, стероидозависимости и стероидорезистентности позволяет задуматься о более раннем назначении иммуносупрессоров и биологических препаратов.

1.4.4. Иммуносупрессоры

Азатиоприн является одним из основных иммуносупрессивных препаратов, используемых для поддержания ремиссии при болезни Крона и язвенном колите у детей [162]. Он является пролекарством, которое превращается в активный метаболит 6-меркаптопурин под действием фермента глутатион-S-трансферазы [163]. Его эффективность была подтверждена в ряде исследований, например по данным Markowitz et al. раннее применение 6-меркаптопурина у детей с впервые диагностированной БК средней и тяжелой степенями тяжести позволило достичь ремиссии у 91% пациентов через 18 месяцев по сравнению с 47% в группе плацебо [164]. Однако последующие исследования показали более скромные результаты, так, бесстероидная ремиссия через 12 месяцев отмечалась лишь у 39% пациентов с БК и 27% с ЯК [59, 165]. Азатиоприн способен влиять не только на клиническую, но и на эндоскопическую ремиссию, в педиатрическом исследовании Giugliano и соавт. 48% пациентов с БК достигли эндоскопического заживления через 52 недели [166]. Одним из ключевых аспектов безопасного применения азатиоприна является оценка активности фермента тиопурин-S-метилтрансферазы (ТРМТ), он играет критическую роль в метаболизме азатиоприна, определяя соотношение между терапевтическими (6-тиогуаниновые нуклеотиды, 6-ТГН) и токсичными (6-метилмеркаптопурин, 6-ММП) метаболитами [167]. У пациентов с гомозиготным дефицитом ТРМТ отмечается почти полное отсутствие ферментативной активности, что приводит к накоплению 6-ТГН и высокому риску тяжелой миелосупрессии в виде агранулоцитоза и панцитопении, а гетерозиготные носители имеют промежуточную активность ТРМТ и требуют снижения дозы азатиоприна на 30–50% [168]. Поэтому, согласно положениям ECCO/ESPGHAN рекомендуется определение активности ТРМТ перед началом терапии, выявления групп риска развития жизнеугрожающих осложнений [12, 13]. Особенностью терапии азатиоприном является также возможность мониторинга концентрации его метаболитов в эритроцитах для определения тактики лечения. Так, уровень 6-ТГН 230–450 пмоль/ 8×10^8 эритроцитов ассоциирован с клинической эффективностью, а

менее $230 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов указывает на недостаточную дозу или низкую приверженность терапии, уровень выше $450 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов свидетельствует о повышенном риске лейкопении [169]. Высокий уровень 6-ММП, $5700 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов коррелирует с гепатотоксичностью [170]. Однако в рутинной практике это довольно сложно осуществимо и для углубленной диагностики метаболитов отбираются пациенты с недостаточным ответом на терапию, цитопенией или повышением ферментов печени [171]. Согласно отечественным рекомендациям тиопурины рекомендованы при БК для поддержания ремиссии у детей, получающих ГКС, а также детей из группы риска неблагоприятного прогноза, и при ЯК для поддержания ремиссии у детей с непереносимостью препаратов 5-АСК или с частыми рецидивами, более двух в год, а также стероидозависимостью [3, 4].

Метотрексат рассматривается как альтернатива азатиоприну, особенно при его непереносимости или неэффективности, однако данных о его применении у детей значительно меньше. Метотрексат (МТХ) является антагонистом фолиевой кислоты, оказывающим иммуносупрессивное действие через ингибирование дигидрофолатредуктазы, его механизм действия связан преимущественно с подавлением пролиферации иммунокомпетентных клеток и увеличением концентрации аденозина, обладающего противовоспалительными свойствами [172]. В существующих исследованиях метотрексат чаще назначался после неудачи терапии азатиоприном, что затрудняет прямое сравнение их эффективности. Прямых сравнительных исследований МТХ и азатиоприна у детей не проводилось, у взрослых пациентов с БК не обнаружено статистически значимых различий в частоте достижения ремиссии через 6 месяцев между группами МТХ и азатиоприна [173]. В ретроспективном исследовании с участием детей с БК была показана 12-месячная бесстероидная ремиссия у 35% пациентов, что сходно с данными во взрослой популяции [115, 174]. Одновременно, согласно клиническим рекомендациям Канадской ассоциации гастроэнтерологов по лечению БК у детей – метотрексат является иммуносупрессором выбора для индукции ремиссии [175]. При язвенном колите эффективность МТХ изучена недостаточно, в имеющихся

исследованиях не выявлено значимых преимуществ МТХ перед плацебо в индукции и поддержании ремиссии [176].

Еще одним препаратом из группы иммуносупрессоров является ингибитор кальциневрина – такролимус [177]. Согласно клиническим рекомендациям, он назначается при неэффективности глюкокортикостероидов, как последний шаг перед биологической терапией [3, 4]. Однако в клинической практике мы редко видим назначение такролимуса в связи с выраженными побочными эффектами, а также доступностью более эффективной ГИБТ.

1.4.5. Биологическая терапия

Генно-инженерные биологические препараты – это созданные методом генной инженерии биологически активные молекулы, способные таргетно воздействовать на провоспалительные цитокины, их рецепторы и сигнальные пути [139, 178]. Их специфическое воздействие на патогенез ВЗК позволяет отсрочить и снизить количество оперативных вмешательств и развитие осложнений, а также наделяет их меньшим количеством побочных эффектов [14]. В добиологическую эру краткосрочного клинического ответа достигали только 60% пациентов, при этом стероидорезистентность и стероидозависимость наблюдались у 17% и 30-45% детей, а также большая часть страдала от побочных эффектов терапии [179]. Биологическая терапия активно внедряется в педиатрическую практику, так, в большом Шотландском популяционном исследовании частота использования ГИБТ за 4 года выросла в 2 раза, с 20,2% до 43,5% [180]. В связи с все большей доступностью ГИБТ, обсуждается смена стратегии терапии со Step-Up на Top-Down, Mi Jin Kim и соавторы сообщают об эффективности такого подхода при умеренной и тяжелой форме ЯК [181]. Тем не менее, на сегодняшний день, показанием для назначения генно-инженерной биологической терапии при язвенном колите является неэффективность базисной терапии, стероидорезистентность и стероидозависимость [12]. При болезни Крона к этим

показаниям добавляется наличие признаков неблагоприятного фенотипа заболевания, к ним относится наличие глубокого язвенного поражения толстой кишки или тотального поражения тонкой кишки при проведении эндоскопии, значительное замедление линейного роста ($Z < -2,5$), тяжелый остеопороз, стенозирующее и/или пенетрирующее течение на момент дебюта заболевания, тяжелое поражение перианальной области, а также тяжелые внекишечные проявления [13, 139].

В качестве первой линии биологической терапии при ВЗК у детей используются препараты из группы антиФНО- α - адалимумаб и инфликсимаб [3, 4]. Они воздействуют на один из центральных провоспалительных цитокинов - фактор некроза опухоли (ФНО)- α , который играет ведущую роль в патогенезе ВЗК [182]. ФНО- α способствует активации макрофагов, экспрессии молекул клеточной адгезии и продукции провоспалительных цитокинов, ингибируя их, данные препараты напрямую таргетно снижают активность воспаления и способствуют заживлению слизистой оболочки кишечника [183]. Инфликсимаб (ИНФ) – это химерное (мышьино-человеческое) моноклональное антитело, первый препарат, зарегистрированный для пациентов с болезнью Крона [184]. Эффективность ИНФ подтверждена в исследовании REACH 2007, в котором клиническая ремиссия была достигнута у 88% детей с БК на 10-й неделе терапии [185]. В 2013 году в исследовании IFX Kids был показан хороший эффект инфликсимаба в индукции и поддержании ремиссии у детей с язвенным колитом, сравнимый со взрослой популяцией [139, 186].

Адалимумаб, в отличие от ИНФ, представляет собой полностью гуманизированное антитело к ФНО- α [187]. Он обладает аналогичным механизмом действия, но потенциально реже приводит к развитию антител против препарата, что может повышать его выживаемость при долгосрочном применении [188]. Согласно исследованию IMAgINE-1, через 52 недели терапии 43% пациентов с БК достигли ремиссии [189]. Позднее было проведено множество исследований, подтверждающих эффективность АДА в достижении и поддержании клинической

и эндоскопической ремиссии как при болезни Крона, так и при язвенном колите [190].

Голимумаб также полностью гуманизированное антитело, препарат, как и АДА имеет подкожную форму введения, что повышает комплаенс пациентов [191]. Nuams J. S. сообщает о клиническом ответе у 60% и ремиссии у 50% детей с ЯК на 6-й неделе [192]. ВЕД характеризуется хорошим профилем безопасности, поэтому, не смотря на ограниченное количество исследований, он вошел в клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению язвенного колита у детей [3, 4, 193, 194].

Следующим классом биологической терапии, который используется при ВЗК, являются ингибитор IL12/23 – Устекинумаб и селективные антагонисты IL23 Рисанкизумаб и Мирикизумаб, последние пока не одобрены для использования у детей [195]. Устекинумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное против p40- субъединицы, общей для IL12 и IL23, ключевых медиаторов активации Т-хелперов 1 и 17 типа, блокировка которых подавляет воспалительные сигнальные пути и снижает активность заболевания [196].

Кроме того, блокада IL-12/23p40 ингибирует сигнализацию IL-12, про-Th1 цитокина, который играет ключевую роль в патогенезе БК [197]. Систематический обзор у детей 2023 года показал, что при язвенном колите клиническая ремиссия составила 24% на 26 неделе и 46% в 1 год, при этом серьезные нежелательные явления были отмечены у 3,5 % пациентов [198]. Из 101 пациента с болезнью Крона 59 пациентов находились в ремиссии и не нуждались в коррекции терапии в течение года [199]. На основании накопленных данных устекинумаб был внесен в клинические рекомендации по лечению БК у детей в качестве второй линии биологической терапии [3].

Ведолизумаб является единственным в настоящий момент препаратом из группы антагонистов интегринов, одобренным для терапии воспалительных заболеваний кишечника [200]. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к $\alpha 4\beta$, блокировка которого препятствует миграции лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления в слизистой оболочке, его

селективность действия снижает риск системных побочных эффектов и инфекционных осложнений [139, 201]. Отечественное исследование Потапова А.С. и соавт. показало эффективность и безопасность ВЕД на 52-й неделе – у 68% детей с ЯК и у 50% с БК [202]. Свежие данные многоцентрового, проспективного, когортного исследования VEDOKIDS у детей показали достижение полной ремиссии у 47% пациентов с ЯК и 25% с БК на 54 неделе [115, 203]. ВЕД рекомендован при потере ответа или непереносимости препаратов ФНО- α у детей с БК и ЯК [3, 4].

До недавнего времени ингибиторы JAK-киназ (тофацитиниб, упадацитиниб, филготиниб) не находили широкого применения для лечения ВЗК в педиатрической практике из-за отсутствия достаточных данных их эффективности и безопасности у детей. Тофацитиниб является пероральным низкомолекулярным ингибитором JAK 1 и 3, препятствующим дифференцировке клеток Th2 и Th17 и блокирующим выработку IL-17 и IL-22 [204]. В 2025 году были опубликованы результаты крупнейшего на настоящий момент исследования применения тофацитиниба у детей, где было продемонстрировано достижение ремиссии на 8 неделе у 16% пациентов с рефрактерным язвенным колитом [205]. Впечатляющие результаты, не смотря на небольшую выборку, показали Costaguta G. A. и соавт. индекс PUSAI снизился на 40 баллов, медиана времени ответа составила 72 часа, при этом при дальнейшем наблюдении за пациентами (медиана 8,5 месяца), четыре пациента достигли полной ремиссии [206]. Согласно последним российским рекомендациям, он может назначаться при отсутствии эффекта или непереносимости препаратов ФНО- α и ведолизумаба пациентам с язвенным колитом [4, 139].

Важным аспектом терапии воспалительных заболеваний кишечника является комбинирование препаратов, особенно у пациентов, не отвечающих на монотерапию или имеющих внекишечные проявления, например, различные варианты артритов [14]. Мировые профессиональные сообщества рекомендуют комбинировать инфликсимаб с иммуносупрессорами [207]. А исследование COMBINE 2023 года показало, что комбинация адалимумаба и метотрексата была

в 2 раза эффективнее адалимумаба в сочетании с плацебо [139, 208]. В исследованиях SONIC и DIAMOND были получены противоречивые результаты, в первом комбинированная терапия инфликсимабом и азатиоприном превосходила монотерапию и способствовала снижению риска образования антител к препарату, а во втором не было выявлено различий в эффективности терапии при использовании адалимумаба в комбинации с азатиоприном [209, 210].

Европейские рекомендации предлагают детям с БК комбинированную терапию инфликсимаба с АЗА или МЕТ, с отменой иммуносупрессоров по достижении эндоскопической ремиссии через 6-12 месяцев [13]. Консенсуса по совместному применению тиопуринов с адалимумабом, голимумабом и ведолизумабом не достигнуто, в связи с отсутствием рандомизированных исследований [86].

Термин выживаемость биологической терапии отражает время от назначения биологического препарата до прекращения его приема или переключения на другой препарат [211]. Во взрослой когорте проводилось множество исследований долгосрочной эффективности анти-TNF у пациентов с ВЗК. По данным Blesl A. почти половине пациентов пришлось сменить препарат в течение 2-х лет, а Targownik L. сообщает о выживаемости 1-й линии ГИБТ у 60 % и 40 % в течение 1 года и 5 лет соответственно [212, 213]. В систематическом обзоре Khan S. и соавт. до 25% пациентов потребовало отмены ГИБТ в первые 3 мес и до 7-65 % в течение 12 месяцев, за год эскалация дозы ГИБТ 1 наблюдалась у 8-35%, а частота переключений составила 4,5-20% [214]. В исследовании взрослой норвежской когорты выживаемость ГИБТ 1 составила 50,3% для инфликсимаба и 40,5% для адалимумаба, выживаемость ГИБТ 2 составила 42,4% для ИНФ, 42,8% для АДА и 69,8% для ВЕД [215]. В исследовании применения ГИБТ у детей 1/3 пациентов в течение одного года и 2/3 пациентов в течение 5 лет нуждались в переключении биологического препарата [216]. В шотландском национальном исследовании, в среднем через 10 месяцев 40 % детей прекратили лечение первой линией биологической терапии [217]. В самом свежем когортном исследовании, в которое вошли 2322 пациентов с ЯК, получающих биологическую терапию, 43%

продолжали получать препарат 1-й линии на протяжении 5 лет [218]. Анализируя три крупных исследования выживаемости биологической терапии у взрослых, можно выделить следующие факторы риска снижения выживаемости: возраст на момент назначения ГИБТ менее 25 или более 65 лет, женский пол, диагноз язвенный колит, или верификация диагноза с БК на ЯК и наоборот, применение курсов ГКС до назначения ГИБТ, частые госпитализации, сепсис, обусловленный *Cl. Difficile* [211, 214, 219]. Ограничение в биологических препаратах в детском возрасте требует особенно тщательного изучения предикторов потери ответа к ГИБТ. Fumery M. не обнаружили связь какого-либо признака с неудачами в лечении препаратами анти-ФНОа при ЯК, одновременно при БК женский пол был достоверно связан с отменой препаратов из-за плохой переносимости, а стаж заболевания более 2-х лет с вторичной потерей ответа [216]. Cameron F. L. среди основных причин переключения отмечает отсутствие первичного ответа, потерю ответа и побочные эффекты [217].

1.4.6. Исходы воспалительных заболеваний кишечника у детей

Воспалительные заболевания кишечника являются высоко инвалидизирующими заболеваниями [15, 220]. Длительное течение ВЗК сопряжено помимо кишечных осложнений с развитием задержки пубертата и замедления линейного роста, снижением минеральной плотности костной ткани, особенно при болезни Крона [221]. По данным ESPGHAN до 25% детей с БК не достигнут целевого роста из-за хронического воспаления, мальнутриции, ГКС терапии [13]. Ключевыми нежелательными исходами язвенного колита являются острое тяжелое обострение (более 65 баллов по PUCAI), невозможность достижения стойкой ремиссии, колэктомия, развитие рака кишечника [222]. В исследовании Kim M. J. у 4 из 443 пациентов с дебютом ВЗК в детском возрасте был диагностирован колоректальный рак, средний возраст обнаружения онкологии составил 18,5 (15-24) лет [223]. В оперативном вмешательстве нуждаются до 39% пациентов с БК

через 10 лет от постановки диагноза и до 20% пациентов с ЯК в течении детского возраста [12, 86].

Помимо грозных осложнений, даже несмотря на ремиссию, пациенты могут сталкиваться с болями в животе и изменением стула в связи с развитием сопутствующего синдрома раздраженного кишечника (СРК) [224]. По некоторым данным, симптомы, соответствующие критериям СРК, встречаются у пациентов с ВЗК в два раза чаще чем в общей популяции [225].

Таким образом, необходим тщательный контроль за заболеванием для своевременного выявления осложнений, а также улучшения качества жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

1.4.7. Заключение

Дебют воспалительных заболеваний кишечника в детском возрасте сопровождается риском задержки физического развития, остеопенией и другими системными осложнениями, что делает своевременную диагностику, грамотный мониторинг и адекватную терапию особенно актуальными в педиатрической практике. Отсутствие патогномичного серологического маркера ставит перед исследователями задачу в поиске новых методов оценки активности ВЗК.

Среди различных маркеров системный иммуновоспалительный индекс и интегративные гематологические коэффициенты являются простыми и широкодоступными и могут стать перспективными маркерами для оценки активности болезни Крона и язвенного колита.

Ограниченное число одобренных биологических препаратов в детском возрасте, в совокупности с их высокой эффективностью и влиянием на патоморфоз заболевания, требует тщательного отбора пациентов для инициации лечения, что делает исследование предикторов назначения биологической терапии крайне актуальным.

Еще одной проблемой в лечении ВЗК является потеря эффекта к биологическим препаратам, что приводит к вынужденным переключениям с одного лекарственного средства на другое. Выявление закономерностей потери ответа, а также особенности переключения между линиями терапии позволит оптимизировать терапевтические протоколы детей с ВЗК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Геппе) в период с 2022 по 2024 год. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом: выписка из протокола N 03-23 от 16.02.2023.

Базой исследования стала университетская детская клиническая больница Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (главный врач Сеченовского центра материнства и детства – Э.П. Грибова). Работа выполнена в гастроэнтерологическом отделении (заведующая отделением – к.м.н. Е.В. Борисова), клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – Т.В. Немтырева), эндоскопическом отделении (заведующий отделением – к.м.н. А.А. Шавров), централизованном патологоанатомическом отделении заведующий отделением – к.м.н. Н.Б. Парамонова).

Работа включила анализ ретроспективных данных и открытое интервенционное одноцентровое проспективное не рандомизированное наблюдательное клиническое исследование, в которое вошли 193 пациента с установленным диагнозом БК и ЯК в возрасте от 3,0 до 17,11 лет, наблюдавшихся в период с 2022 по 2024 гг. в гастроэнтерологическом отделении Сеченовского центра материнства и детства.

Диагноз БК и ЯК устанавливался на основании комплексного анализа клинической картины, результатов лабораторного, эндоскопического и морфологического методов исследований, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями министерства здравоохранения Российской

Федерации по ведению детей с болезнью Крона и язвенным колитом [3, 4, 118].
 Дизайн исследования представлен на рисунке (Рисунок 1).

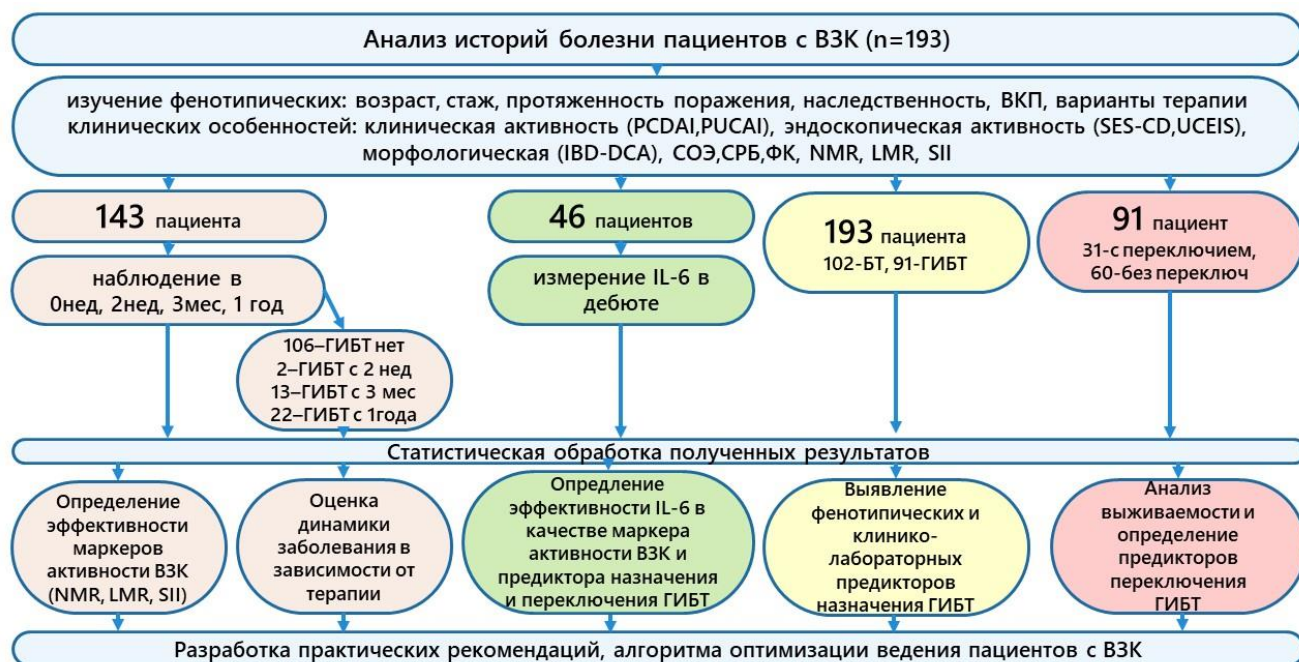


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами, после первичного анализа историй болезни было сформировано 4 направления исследования.

1. У 143 пациентов были получены данные с дебюта заболевания, у них были проанализированы клинические, анамнестические, демографические, лабораторно-инструментальные особенности течения ВЗК, а также посчитаны индексы NMR, LMR и SII в 4-х контрольных точках (1 – дебют заболевания, 2 – 2 недели, 3 – 3 месяца, 4 – 1 год). Для определения взаимосвязи NMR, LMR и SII с классическими маркерами воспаления, клинической, эндоскопической и морфологической активностью.

Также эти 143 пациента были поделены на 4 группы, в зависимости от времени назначения ГИБТ:

- 1 группа – ГИБТ не назначена в течение года (ГИБТ нет),
- 2 группа – ГИБТ назначена на 2-й неделе ГИБТ (с 2 нед),
- 3 группа – ГИБТ назначена в 3 мес ГИБТ (с 3 мес),

4 группа – ГИБТ назначена в 1 год ГИБТ (с 1 г), для клинической и лабораторно-инструментальной оценки эффективности терапии в зависимости от времени назначения биологической терапии.

2. У 46 пациентов было проведено исследование уровня IL-6 для определения его корреляции с классическими маркерами активности заболевания (СОЭ, СРБ, ФК), чувствительности и эффективности в качестве маркера активности заболевания.

3. У 91 пациента, которым в течение наблюдения была назначена биологическая терапия и 102 бионаивных пациентов, мы сравнили клинические, анамнестические, демографические и лабораторно-инструментальные особенностей течения ВЗК для выявления фенотипических и клинико-лабораторных предикторов назначения ГИБТ.

4. У 91 пациента из группы назначения биологической терапии были проанализированы клинические и лабораторно-инструментальные характеристики, с целью выявления особенностей применения различных биологических препаратов, их выживаемость, особенности переключения между линиями биологической терапии и предикторы потери ответа.

Критерии включения пациентов в исследование:

Диагноз болезни Крона или язвенного колита, установленный в соответствии с действующими клиническими рекомендациями министерства здравоохранения Российской Федерации, возраст от 1 года до 18 лет, наличие информированного согласия пациента, или законных представителей (до 15 лет) на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

Дети с хроническими заболеваниями со стороны других систем органов (почек, легких, печени (исключая проявления ВЗК)), в том числе ревматическими заболеваниями, генетическими синдромами, эндокринными и другими нарушениями, которые могут оказать влияние на желудочно-кишечный тракт; возраст младше 1 года и старше 18 лет; невозможность или нежелание участвовать

в сборе данных, образцов крови и/или биоптатов, в клинических и лабораторно-инструментальных методах обследования по какой-либо причине.

Критерии исключения пациентов из исследования:

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика

2.2.1. Общеклинические методы

Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование: сбор жалоб и оценка общего состояния. Для клинической оценки активности заболевания были использованы индексы клинической активности болезни Крона (PCDAI) и язвенного колита (PUCAI) [3, 4, 226]. При ЯК менее 10 баллов по PUCAI считается ремиссией, 10-34 балла – минимальной активностью, 35-64 умеренной активностью, более 65 баллов – высокая активность [118]. На основании PCDAI при наборе менее 10 баллов устанавливается клиническая ремиссия, 11-30 баллов – легкая, среднетяжелая форма, 30-100 баллов – тяжелая форма. Для унификации и возможности сравнения данных клинической активности ЯК и БК шкала PCDAI была интерпретирована как 11-19 -легкая, и 20-30 среднетяжелая форма. Клиническим ответом на лечение считалось снижение PCDAI более чем на 15 баллов, PUCAI не менее чем на 20 баллов.

Таблица 3 – Педиатрический индекс активности болезни Крона - PCDAI

Критерий	Баллы
Боль в животе	
Нет боли/Болью можно пренебречь/Сильная боль	0/5/10
Стул, частота, консистенция	
1 раз в день без примеси/ 2-5 р/д, с небольшим кол-м крови/>6 раз	0/5/10
Масса тела	
Нет снижения/Снижение на 1-9%/более 10%	0/5/10

Продолжение Таблицы 3

Рост	
Ниже 1 цент/ 1-2 цент/ ниже 2	0/ 5/ 10
Уровень активности	
Нет ограничений/эпизодически снижена/выраженные ограничения	0/5/10
Пальпаторная болезненность	
Нет/уплотнение кишечника/выраженная болезненность	0/5/10
Внекишечные проявления	
0/1/больше	0/5/10
Гематокрит (девочки/мальчики, возраст до 10/11-14/15-18)	
37-29	0/2,5/5
СОЭ (<20-20-50/>50)	0/2,5/5
Альбумин (>3,5/ 3,1-3,4/ <3,0)	0/ 5/ 10

Таблица 4 – Педиатрический индекс активности язвенного колита - PUCAI

Симптом	Баллы
Боль в животе	
Нет боли/болью можно пренебречь/сильная боль	0/5/10
Ректальное кровотечение	
Нет/Незначительно (<50% дефекаций)/Незначительно при большинстве дефекаций/ Значительно (>50% дефекаций)	0/10/20/30
Консистенция стула	
Оформленный/полуоформленный/полностью неоформленный	0/5/10
Частота стула за 24ч	
0-2/ 3-5/ 6-8/ >8	0/ 5/ 10/ 15
Дефекации в ночное время	
Нет/Есть	0/10
Уровень активности	
Нет ограничений/эпизодич./выражен	0/5/10

Для оценки роста и индекса массы тела был использован метод стандартных отклонений (SDS). Интерпретация показателей проведена на основании центильных таблиц, разработанных мировой организацией здравоохранения: SDS роста от -2 до +2 – норма, SDS < -2 – задержка роста, SDS > +2 – высокорослость.

SDS ИМТ от -2 до +2 – норма, SDS < -2 – дефицит ИМТ, SDS < -3 – тяжелый дефицит ИМТ, SDS > +2 – избыток ИМТ [227].

2.2.2. Лабораторная диагностика

Всем детям проводилось лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с болезнью Крона и язвенным колитом [3, 4, 226]. Лабораторные показатели оценивались в централизованных клинико-диагностической, биохимической и иммунологической лабораториях ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В исследование были включены следующие лабораторные и инструментальные методы диагностики:

Параметры общего анализа крови: нейтрофилы (NEU), лимфоциты (LYM), моноциты (MON); тромбоциты (PLT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), показатели которых интерпретировались в соответствии с референсными интервалами лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). На основании NEU, LYM, MON, PLT были рассчитаны индексы: NMR (нейтрофилы/моноциты), LMR (лимфоциты/моноциты), SII (нейтрофилы*тромбоциты/лимфоциты).

Параметры биохимического анализа крови: С-реактивный белок (СРБ), железо (Fe), альбумин также интерпретировались на основании референсных значений лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Параметры иммунологического анализа крови: IL-6 оценивался при помощи набора контрольных сывороток для определения IL-6 (интерлейкин 6) IL-6 PreciControl Elecsys, cobas e).

Значение выше нормы определялось при уровне IL-6 выше 7 пг/мл.

Фекальный маркер: фекальный кальпротектин (ФК) определялся в кале иммуноферментным методом, и был указан в абсолютных значениях, которые

интерпретировались на основании референсных значений лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в виде категориальной переменной, при расчёте которой повышением ФК считалось значение выше 250 мкг/г [112].

2.2.3. Инструментальные методы

Эзофагогастродуоденоскопия, илеоколоноскопия (с обязательным осмотром терминального отдела подвздошного кишечника) проводилась видеокколоноскопами Pentax EC34-i10F и Pentax EC-2990Li с проведением лестничной биопсии и анестезиологическим пособием в отделении эндоскопических исследований университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства. Эндоскопическая активность оценивалась по шкале SES-CD для БК: 0–2 балла - ремиссия, 3–6 баллов – минимальная активность, 7–15 баллов – умеренная активностью, >16 баллов – тяжелая степень активности и по шкале UCEIS для ЯК: 0-1 балла – ремиссия, 2-4 минимальная активность, 5-6 умеренная активность, 7-8 – высокая активность. Учитывая общепринятую категориальную интерпретацию этих шкал, стало возможным сравнение эндоскопической активности ЯК и БК в рамках исследования [228].

Таблица 5 – Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD – Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) [229]

Признак	Значение			
	0	1	2	3
Наличие язв	Нет	Афтозные язвы (0,1>0,5 см в диаметре)	Большие язвы (0,5>2 см в диаметре)	Крупные язвы (>2 см в диаметре)
Изъязвленная поверхность	Нет	<10%	10>30%	>30%
Пораженная поверхность	Нет	<50%	50-75%	>75%
Наличие сужений	Нет	Единичное, проходимое	Множественные, проходимые	Непроходимые

Таблица 6 – Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) [15]

Описывается наиболее сильно пораженный участок при эндоскопии
Сосудистый рисунок 0= норма 1= пятнистая или размытая 2= полное отсутствие
Кровотечение 0= отсутствие 1= небольшие сгустки крови (легко смываются) 2= небольшое количество крови в просвете 3= спонтанное кровотечение даже после отмыывания слизистой
Эрозии и язвы 0= отсутствие 1= эрозии 2= поверхностные язвы 3= глубокие язвы

Гистологическое исследование биоптатов проводилось методом световой микроскопии, с окраской гематоксилином и эозином в патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Для определения морфологической активности использовалась универсальная шкала IBD-DCA, по которой в зависимости от активности воспаления можно получить 0-6 баллов [129].

Таблица 7 – Шкала IBD-DCA

Описывается наиболее сильно пораженный участок при эндоскопии
D - распространенность D0 Норма: Поражение отсутствует D1: <50% ткани поражено на одном участке биопсии D2: ≥ 50% ткани поражено на одном участке биопсии
C - признаки хронизации C0 Норма: Признаки хронического воспаления отсутствуют C1: Искажение крипт и/или умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация C2: Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация и/или выраженная базальная плазмочитарная инфильтрация
A - активность воспаления A0 Норма: Признаки активности отсутствуют A1: Два и более нейтрофилов в собственной пластинке в поле зрения и/или интраэпителиальные нейтрофилы (в любом количестве). A2: Крипт-абсцессы, эрозии, язвы.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) [230]. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10) [231]. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия

хи-квадрат Пирсона [232]. Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014) [118, 232]. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [233].

2.4. Математическое моделирование

Для прогностического анализа динамики клинико-лабораторных показателей при воспалительных заболеваниях кишечника был применен алгоритм машинного обучения методом случайного леса (Random Forest) [234]. В зависимости от типа целевой переменной использовались: RandomForestClassifier для задач

классификации (оценка активности заболевания по шкалам PCDAI/PUCAI и SES-CD/UCEIS), RandomForestRegressor для задач регрессии (прогнозирование значений индекса IBD-DCA). Процедура моделирования включала: разделение данных 143 пациентов в 3-х временных точках наблюдения (0, 3 и 12 месяцев) на тренировочную 300 (70%) и тестовую 129 (30%) выборки с сохранением стратификации для категориальных переменных. Стандартизацию признаков проводили методом StandardScaler, обучение моделей с фиксированными параметрами (`n_estimators=100`, `random_state=42`), оценку качества моделей: точность классификации (accuracy), среднеквадратичную ошибку для регрессии. Рандомизация была встроена в процедуру обучения моделей случайного леса через механизмы bootstrap-выборок и случайного подпространства признаков. Для каждого временного среза формировался собственный набор предикторов, включающий иммунологические индексы (NMR, LMR, SII), маркеры воспаления (СОЭ, СРБ), уровень альбумина и фекального кальпротектина. Все вычисления выполнялись в среде Python 3.9 с использованием библиотек scikit-learn, pandas и numpy. Визуализация результатов осуществлялась средствами matplotlib.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

3.1. Возрастная, гендерная и клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

В исследование вошло 193 человека с установленным диагнозом БК 119 (61,7%) и ЯК 74 (38,3%). Из них 112 (58,0%) мальчиков и 81 (42,0%) девочка. Средний возраст на момент исследования составил 14,00 (11,00 – 17,00) лет, стаж заболевания 2,00 (1,00 – 4,00). Мы также проанализировали демографическую характеристику пациентов в зависимости от нозологии (Таблица 8). Статистически значимые различия были получены при сравнении возраста дебюта заболевания, он был ниже при ЯК ($p < 0,046$)

Таблица 8 – Демографическая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Показатель		БК (n=119)	ЯК (n=74)	Р
пол, абс. (%)	мужской	72 (60,5%)	40 (54,1%)	0,377
	женский	47 (39,5%)	34 (45,9%)	
возраст, Ме [IQR]		15,00 [11,00; 17,00]	14,00 [10,00; 16,00]	0,471
возраст дебюта, Ме [IQR]		11,00 [8,00; 14,00]	10,00 [6,00; 13,00]	0,046*
стаж, Ме [IQR]		2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 5,00]	0,065
Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).				

Для выявления предикторов развития заболевания у пациентов были определены триггерные факторы, предшествующие развитию заболевания, а также наличие воспалительных заболеваний кишечника у ближайших родственников. (Таблица 9) Среди предрасполагающих факторов встречались перенесенные

кишечные инфекции у 14 (11,8%) детей при БК и 10 (13,5%) при ЯК, перенесенный SARS-Cov-2 у 7 (5,9%) пациентов с БК и 1 (1,4%) с ЯК, прием антибактериальных препаратов отметили 4 (3,4%) человека с БК и 2 (2,7%) с ЯК, 3 (2,5%) ребенка с БК также отмечали выраженный психоэмоциональный стресс. Наследственность была отягощена у 10 (8,4%) и 13 (17,6%) пациентов с БК и ЯК соответственно. Обращает на себя внимание, что почти у четверти пациентов, как при БК 32 (26,9%), так и ЯК 16 (21,6%) наблюдалось аутоиммунное заболевание до постановки диагноза ВЗК. Статистически значимые различия в выявлении триггеров развития ВЗК между двумя нозологиями получены не были.

Таблица 9 – Предикторы развития воспалительных заболеваний кишечника

Показатель	Категория	БК (n=119)	ЯК (n=74)	р
триггер, абс. (%)	не установлен	91 (76,5%)	61 (82,4%)	0,342
	прием антибактериальных препаратов	4 (3,4%)	2 (2,7%)	
	перенесенные кишечные инфекции	14 (11,8%)	10 (13,5%)	
	перенесенный SARS-Cov-2	7 (5,9%)	1 (1,4%)	
	психоэмоциональный стресс	3 (2,5%)	0 (0,0%)	
наследственность, абс. (%)	нет	109 (91,6%)	61 (82,4%)	0,069
	да	10 (8,4%)	13 (17,6%)	
Аутоиммунное заболевание до дебюта, абс. (%)	нет	87 (73,1%)	58 (78,4%)	0,410
	да	32 (26,9%)	16 (21,6%)	
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (р <0,05).				

Были проанализированы симптомы в дебюте заболевания (Таблица 10). Боль в животе встречалась одинаково часто при обеих нозологиях. При болезни Крона у половины пациентов не было изменений частоты и консистенции стула. В то время как при язвенном колите диарея встречалась у 59 (79,7%) пациентов (р <0,001). Кровь в стуле также была более патогномичным симптомом для ЯК (71,6% против 38,7%, р <0,001). При БК чаще встречались жалобы, не связанные с ЖКТ,

такие как потеря массы тела 17 (14,3%), лихорадка 19 (16,0%) и внекишечные проявления 45 (37,8%) ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Симптомы воспалительных заболеваний кишечника в дебюте

Симптом	Категория	БК (n=119)	ЯК (n=74)	p
Боль в животе, абс. (%)	наличие	43 (36,1%)	21 (28,4%)	0,266
	отсутствие	76 (63,9%)	53 (71,6%)	
Изменение частоты стула, абс. (%)	нет	57 (47,9%)	14 (18,9%)	<0,001*
	диарея	57 (47,9%)	59 (79,7%)	
	запор	5 (4,2%)	1 (1,4%)	
Кровь в стуле, абс. (%)	нет	73 (61,3%)	21 (28,4%)	<0,001*
	да	46 (38,7%)	53 (71,6%)	
Другие жалобы, абс. (%)	нет	38 (31,9%)	49 (66,2%)	<0,001*
	потеря массы тела	17 (14,3%)	8 (10,8%)	
	повышение температуры тела	19 (16,0%)	6 (8,1%)	
	ВКП	45 (37,8%)	11 (14,9%)	

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Внекишечные проявления встречались больше, чем у половины пациентов с болезнью Крона 68 (57,1%) и почти у половины с язвенным колитом 32 (43,2%). (Рисунок 2, 3). При этом статистически значимой разницы среди вариантов ВКП между нозологиями выявлено не было ($p=0,388$).

Стоматит встречался только при БК 2 (1,7%), в то время как псориаз, аутоиммунный гепатит и увеит по 1 (1,4%) пациенту только при ЯК. При обеих нозологиях преобладал суставной синдром 47 (39,5%) и 13 (17,6%) при болезни Крона и язвенном колите соответственно ($p=0,011$). Суставной синдром в виде артрита суставов конечностей преобладал у пациентов с БК 32 (26,9%), а у детей с ЯК чаще отмечались артралгии 10 (13,5%).

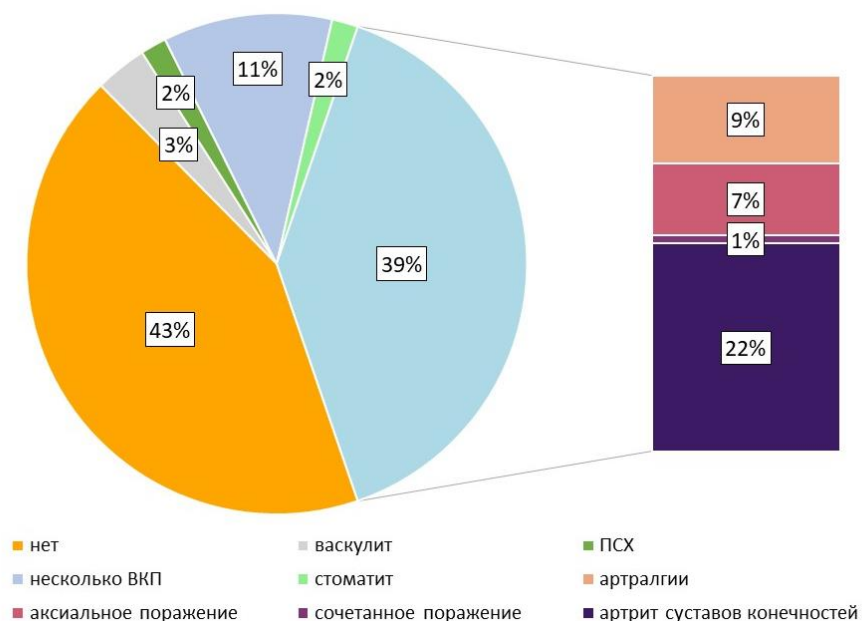


Рисунок 2 – Внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона

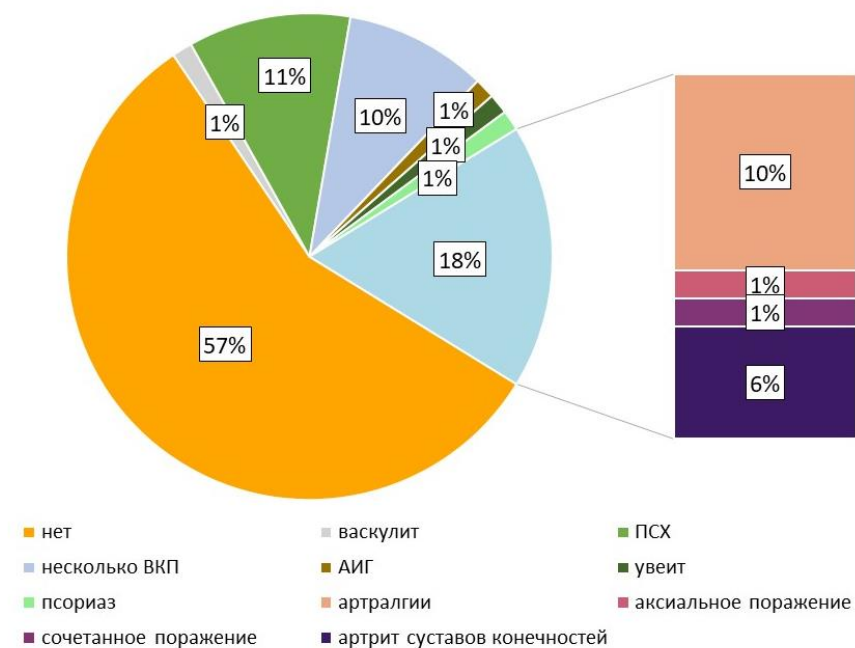


Рисунок 3 – Внекишечные проявления у пациентов с язвенным колитом

Распространенность поражения при болезни Крона отражена на Рисунке 4. У пациентов наиболее часто встречалось сочетание илеита и колита (L3) 41 (34,5%). Терминальный илеит (L1) и поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (L4) наблюдалось одинаково часто, у 31 (26,1%) детей. Изолированный

колит (L2) встречался реже всего, у 16 (13,4%) пациентов (Рисунок 5). Среди форм заболевания преобладала воспалительная 83 (69,7%), у четверти пациентов встречалась структурирующая 32 (26,9%) и у 4 (3,4%) пенетрирующая. Прианальные проявления ожидаемо встречались только при болезни Крона 9 (7,6%). У 4 (44,4%) детей это был свищ, у 3 (33,3%) хроническая анальная трещина и у 2 (22,2%) парапроктит.

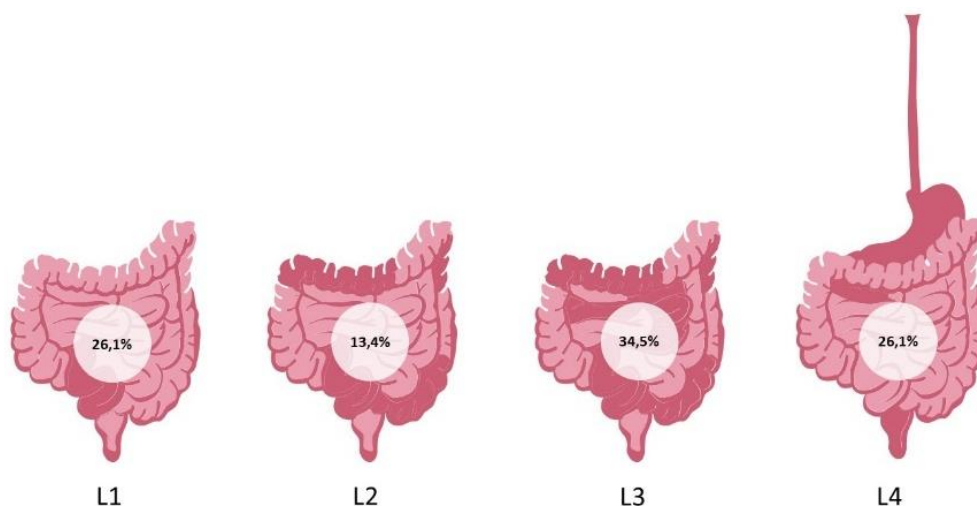


Рисунок 4 – Локализация болезни Крона по парижской классификации

На Рисунке 5 продемонстрирована распространенность поражения при язвенном колите. Несколько чаще встречался распространенный (E3) и панколит (E4) у 23 (31,3%) и 21 (28,4%) детей соответственно. С одинаковой частотой был диагностирован язвенный проктит (E1) и левосторонний (E2) язвенный колит у 15 (20,3%) пациентов. Тяжелая атака в анамнезе встречалась лишь у 7 (9,5%) детей.

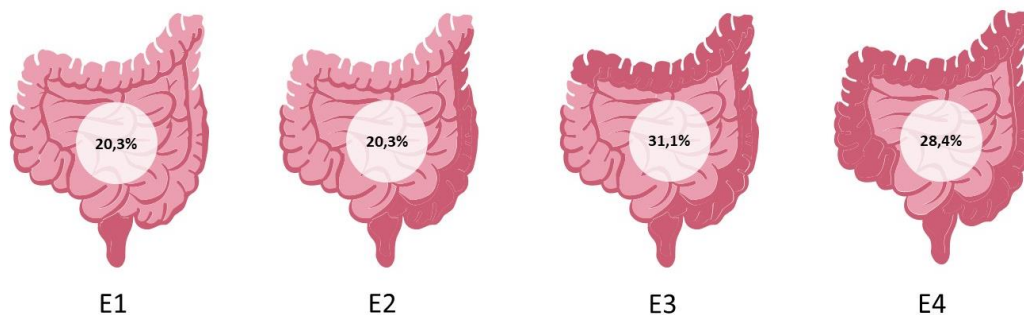


Рисунок 5 – Локализация язвенного колита по парижской классификации

Росто-весовые показатели в дебюте заболевания при обеих патологиях были в основном в пределах нормы (Рисунок 6). Задержка роста наблюдалась у 8 (6,7%) пациентов с болезнью Крона и 2 (2,7%) с язвенным колитом ($p=0,244$), а высокорослость исключительно при БК 2 (1,7%). В дебюте дефицит ИМТ встречался чаще при болезни Крона (7 (5,9%) против 1 (1,4%) при язвенном колите, тяжелый дефицит ИМТ аналогично преобладал у детей с БК 9 (7,6%) против 3 (4,1%) с ЯК, однако различия не были статистически значимы ($p=0,269$). Одновременно избыток ИМТ был выявлен у 5 (4,2%) пациентов с болезнью Крона и 2 (2,7%) с язвенным колитом.

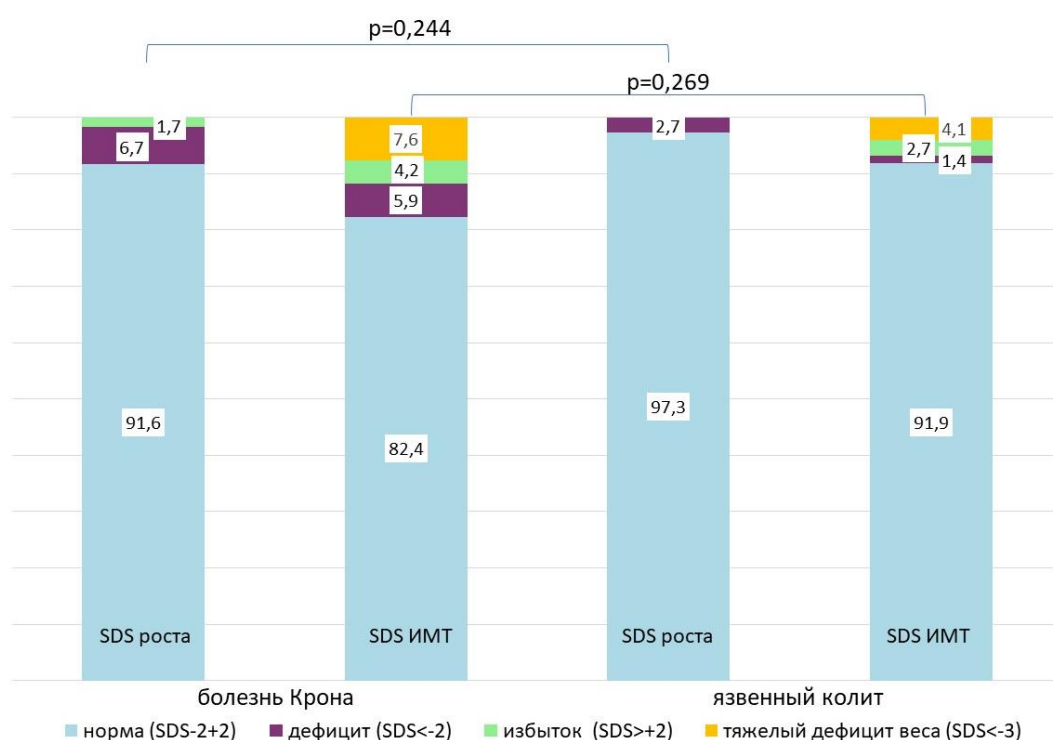


Рисунок 6 – Росто-весовые показатели у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Больше половины пациентов с БК получали ГИБТ 68 (57,1%), в отличие от ЯК, где превалировало назначение базисной терапии препаратами 5-АСК и иммуносупрессорами 51 (68,9%) ($p < 0,001$) (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Распределение пациентов по видам терапии

3.2. Динамическое изменение серологических, клинических, эндоскопических и морфологических маркеров активности воспалительных заболеваний кишечника в течение года от постановки диагноза

Мы изучили клиническую и эндоскопическую активность в 4ех контрольных точках (0 месяцев, 2 недели, 3 месяца, 1 год). При сравнении всех временных групп были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (результаты в Таблице 11).

Умеренная клиническая активность преобладала во всех изучаемых контрольных точках. Среди четырех групп чаще всего высокая клиническая активность встречалась в 0 месяцев (20,3%), а низкая в 1 год (27,3%) (Рисунок 8). Эндоскопическая ремиссия отсутствовала в точке 0 (0%), составила 6% в точке 3 месяца и наблюдалась у четверти пациентов в 1 год (24,5%) (Рисунок 9). Высокая активность была максимальной в 0 мес (20,3%) и снижалась к 1 году (6,3%). Ожидаемо, наибольшие статистические различия как для клинической, так и эндоскопической активностей были получены при сравнении точек 0 мес и 1 год ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Клиническая и эндоскопическая активность в 4ех контрольных точках (n=143)

Показатели	Временные точки	Уровень активности	Абс.	%	95% ДИ	p
PCDAI/PUCAI	0 месяцев	низкая	27	18,9	12,8 – 26,3	<0,001* p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₄ <0,001
		умеренная	87	60,8	52,3 – 68,9	
		высокая	29	20,3	14,0 – 27,8	
	2 недели	низкая	38	26,6	19,5 – 34,6	
		умеренная	92	64,3	55,9 – 72,2	
		высокая	13	9,1	4,9 – 15,0	
	3 месяца	низкая	27	18,9	12,8 – 26,3	
		умеренная	102	71,3	63,2 – 78,6	
		высокая	14	9,8	5,5 – 15,9	
	1 год	низкая	39	27,3	20,2 – 35,3	
		умеренная	95	66,4	58,1 – 74,1	
		высокая	9	6,3	2,9 – 11,6	
SES-CD/UCEIS	0 месяцев	ремиссия	0	0	0	< 0,001* p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
		минимальная	59	41,3	33,1 – 49,8	
		умеренная	57	39,9	31,8 – 48,4	
		высокая	27	18,9	12,8 – 26,3	
	3 месяца	ремиссия	9	6,3	2,9 – 11,6	
		минимальная	51	35,7	27,8 – 44,1	
		умеренная	63	44,1	35,8 – 52,6	
		высокая	20	14,0	8,8 – 20,8	
	1 год	ремиссия	35	24,5	17,7 – 32,4	
		минимальная	52	36,4	28,5 – 44,8	
		умеренная	46	32,2	24,6 – 40,5	
		высокая	35	24,5	17,7 – 32,4	

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05). Абс. – абсолютное значение; % – значение в процентах; 95% ДИ - границы 95% доверительного интервала; p – достоверность различий между соответствующими временными точками: p₁₋₂ – 0 месяцев – 2 недели; p₁₋₄ – 0 месяцев – 1 год; p₃₋₄ – 3 месяца – 1 год

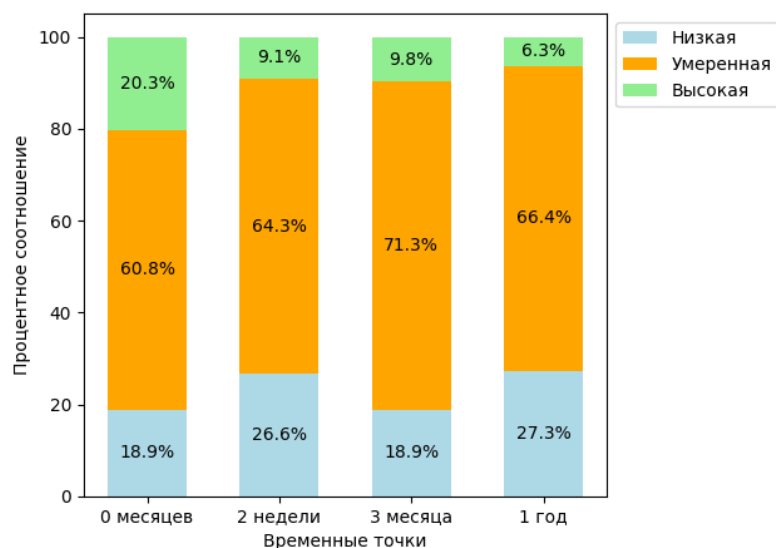


Рисунок 8 – Распределение клинической активности (PUCAI/PCDAI) по 4ем временным точкам

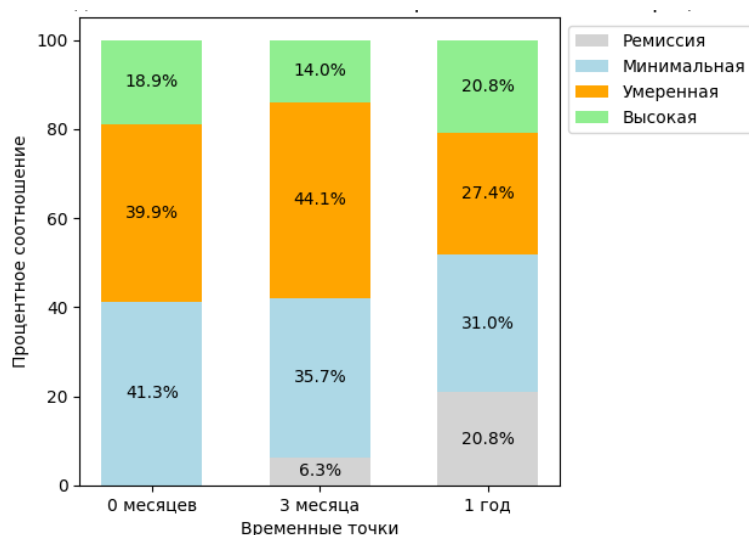


Рисунок 9 – Распределение эндоскопической активности (SES-CD/UCEIS) по 4ем временным точкам

Анализ динамики активности заболевания выявил выраженную клинко-эндоскопическую диссоциацию: в ряде случаев отмечалось опережающее снижение клинической активности по сравнению с эндоскопическими изменениями, что может свидетельствовать о недостаточной чувствительности клинических индексов. И наоборот, сохраняющаяся эндоскопическая активность регистрировалась на фоне достигнутой клинической ремиссии, что подчеркивает риск не выявления истинной тяжести воспалительного процесса. Данное

несоответствие между клиническими и эндоскопическими критериями ремиссии диктует необходимость комплексного подхода к оценке эффективности терапии, включающего обязательный эндоскопический мониторинг даже при достижении клинического улучшения.

В Таблице 12 представлены морфологическая и лабораторная активность в 4-х контрольных точках (0 недель, 2 недели, 3 месяца, 1 год). Анализ динамики маркеров воспаления выявил статистически значимое улучшение всех исследуемых параметров ($p < 0,001$) на фоне проводимой терапии.

Таблица 12 – Маркеры активности в 4-х контрольных точках (n=143)

Показатель	Временная точка	M ± SD / Ме	Q ₁ – Q ₃	min	max	p
IBD-DCA score	0 месяцев	3,00	2,00 – 5,00	1,00	6,00	<0,001* p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
	3 месяца	2,00	2,00 – 3,00	0,00	6,00	
	1 год	2,00	1,00 – 3,00	0,00	6,00	
NMR	0 месяцев	9,70	7,35 – 12,30	2,80	27,10	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
	2 недели	7,90	6,20 – 9,90	2,30	29,50	
	3 месяца	7,60	6,05 – 9,10	3,50	15,80	
	1 год	6,50	5,35 – 9,20	2,70	29,40	
LMR	0 месяцев	3,54 ± 1,17	3,35 – 3,74	1,00	6,50	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ = 0,002
	2 недели	3,81 ± 1,06	3,64 – 3,99	1,30	6,60	
	3 месяца	3,40	3,10 – 3,80	1,20	5,50	
	1 год	3,53 ± 1,08	3,35 – 3,71	1,20	5,80	
SII	0 месяцев	766,60	490,05 – 1382,50	101,80	6502,50	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ = 0,005
	2 недели	624,60	399,40 – 960,65	1,00	3254,00	
	3 месяца	469,00	314,75 – 784,90	151,30	2871,20	
	1 год	336,90	253,45 – 646,85	123,20	2754,00	
СОЭ (мм/час)	0 месяцев	23,25 ± 12,21	21,23 – 25,27	2,00	57,00	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
	2 недели	14,00	9,00 – 19,00	1,00	63,00	
	3 месяца	11,00	6,00 – 19,00	2,00	33,00	
	1 год	10,00	6,00 – 15,50	1,00	39,00	

Продолжение Таблицы 12

СРБ (мг/л)	0 месяцев	7,00	3,00 – 17,00	0,00	132,60	<0,001*
	2 недели	3,20	1,70 – 5,00	0,00	32,80	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
	3 месяца	2,70	1,05 – 4,00	0,00	38,90	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
	1 год	0,60	0,00 – 2,45	0,00	21,00	
ФК (мкг/г)	0 месяцев	518,00	318,00 – 956,50	95,00	2155,00	<0,001*
	2 недели	455,00	299,00 – 838,50	90,00	1898,00	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
	3 месяца	408,00	205,50 – 568,00	54,00	2115,00	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
	1 год	228,20	71,50 – 462,55	10,00	1800,00	p ₃₋₄ = 0,011
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). M ± SD – среднее арифметическое величин ± стандартное отклонение; Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; p – достоверность различий между соответствующими временными точками: p ₁₋₂ – 0 месяцев – 2 недели; p ₁₋₃ – 0 месяцев – 3 месяца; p ₁₋₄ – 0 месяцев – 1 год; p ₂₋₄ – 2 недели – 1 год; p ₃₋₄ – 3 месяца – 1 год.						

Лабораторные показатели демонстрировали разнонаправленную динамику: нейтрофильно-моноцитарный и системный иммуновоспалительный индексы прогрессивно снижались во всех контрольных точках, в то время как лимфоцитарно-моноцитарный индекс максимально повышался на 2 неделе терапии. Особый интерес представляет динамика фекального кальпротектина, который показал наиболее выраженное и устойчивое снижение медианы с 518,0 [318,0-956,5] мкг/г до 228,2 [71,5-462,6] мкг/г к 1 году наблюдения (p < 0,001), подтверждая его ценность как маркера длительного мониторинга. Тем не менее, сохранение высоких цифр ФК до 1800 мкг/г в 1 год указывает на необходимость оптимизации терапевтического подхода для данной категории больных.

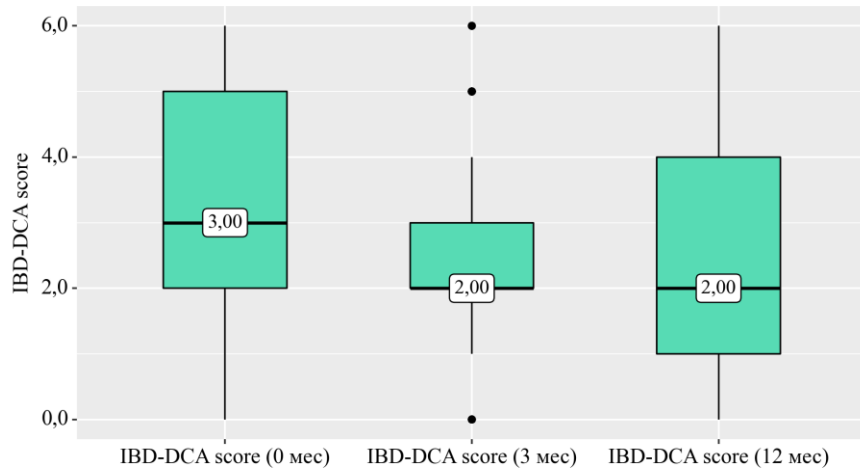


Рисунок 10 – Распределение морфологической активности в 3-х контрольных точках

Динамика показателей IBD-DCA score демонстрирует достоверное снижение медианы морфологической активности с 3,0 [2,0-5,0] до 2,0 [2,0-3,0] к 3 месяцам ($p < 0,001$) с последующей стабилизацией к 1 году (2,0 [1,0-3,0]), однако повышенные значения сохранялись у 25% пациентов.

Распределение показателей по временным точкам

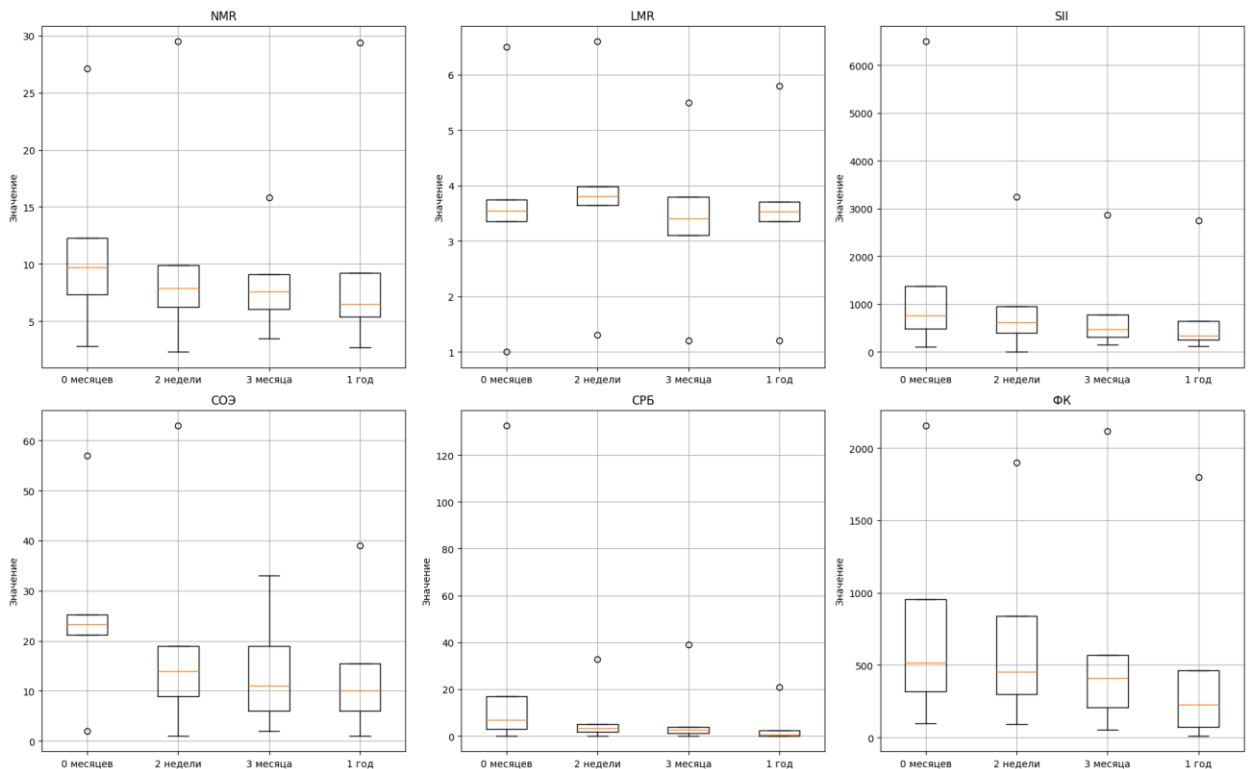


Рисунок 11 – Распределение маркеров воспаления в 4-х контрольных точках

3.3. Сравнение интегральных гематологических индексов с классическими клиническими и лабораторными маркерами активности заболевания, эндоскопическими и морфологическими шкалами

Для оценки взаимосвязи между лейкоцитарными индексами и классическими маркерами воспаления нами был выполнен корреляционный анализ в 4-х контрольных точках, по результатам которого получены статистически значимые коэффициенты ($p < 0,001$), которые в основном соответствуют умеренной положительной связи для всех показателей, кроме LMR, для него характерна отрицательная связь [15]. Результаты отражены в Таблице 13, наиболее значимые зависимости проиллюстрированы на Рисунке 12.

Таблица 13 – Тепловая карта взаимосвязи различных показателей активности в 4-х контрольных точках ($p < 0,001$)

Временная точка	Показатель	СОЭ (ρ)	СРБ (ρ)	ФК (ρ)	IBD-DCA score (ρ)
0 месяцев	NMR	0,471	0,435	0,477	0,496
	LMR	-0,508	-0,411	-0,444	-0,635
	СП	0,493	0,473	0,474	0,394
	СОЭ	-	0,738	0,514	0,449
	СРБ	-	-	0,576	0,485
	ФК	-	-	-	0,693
2 недели	NMR	0,294	0,274	0,281	-
	LMR	-0,397	-0,364	-0,466	-
	СП	0,520	0,399	0,486	-
	СОЭ	-	0,589	0,353	-
	СРБ	-	-	0,260	-
3 месяца	NMR	0,391	0,307	0,556	0,447
	LMR	-0,255	-0,168	-0,492	-0,702
	СП	0,551	0,498	0,764	0,549
	СОЭ	-	0,602	0,493	0,382
	СРБ	-	-	0,383	0,260
	ФК	-	-	-	0,667
1 год	NMR	0,317	0,163	0,379	0,377
	LMR	-0,419	-0,285	-0,648	-0,805
	СП	0,472	0,233	0,608	0,439
	СОЭ	-	0,379	0,530	0,387
	СРБ	-	-	0,407	0,258
	ФК	-	-	-	0,601

В точке 0 коэффициент корреляции NMR и SII с исследуемыми показателями соответствует умеренной положительной связи (ρ Спирмена $>0,3$). При изучении взаимосвязи LMR была установлена статистически значимая отрицательная связь, умеренная для СРБ и ФК и заметная с СОЭ и IBD-DCA. Так, при увеличении LMR на 1 следует ожидать уменьшение СОЭ на 5,289 мм/час и IBD-DCA score на 0,756. Для сравнения мы оценили тесноту связи между классическими маркерами, так связь СОЭ и СРБ с IBD-DCA score была умеренной, ФК с СОЭ, СРБ и IBD-DCA score – заметной, а связь СОЭ и СРБ ожидаемо высокой (Таблица 13).

Во второй точке заметная теснота связи была установлена только для SII с СОЭ и СРБ с СОЭ. Для всех остальных показателей связь была умеренной, или слабой.

В три месяца при увеличении NMR на 1 следует ожидать увеличение ФК на 81,61 мкг/г, а при увеличении SII ожидается увеличение СОЭ на 0,006 и IBD-DCA score на 0,001, что характеризуется заметной теснотой связи и объясняет более 20% наблюдаемой дисперсии признаков. Высокая теснота была установлена для связи LMR-IBD-DCA score и SII-ФК, полученные модели объясняют более 52% дисперсии IBD-DCA score и ФК [118].

В 1 год высокая теснота связи была установлена только для LMR-IBD-DCA score, и заметная для связи LMR и SII с ФК. При увеличении LMR и SII на 1 ожидается уменьшение ФК на 208,51 мкг/г и увеличение на 0,645 мкг/г соответственно.

Таким образом, для всех лейкоцитарных индексов преобладала умеренная связь, но по совокупности данных, наиболее тесной связью обладал SII, чуть менее эффективным был LMR и наименее выраженной связью обладал NMR. СОЭ, СРБ и ФК остаются надежными маркерами, однако их связь как между собой, так и с морфологической активностью, в некоторых временных точках может быть ниже, чем у NMR, LMR и SII.

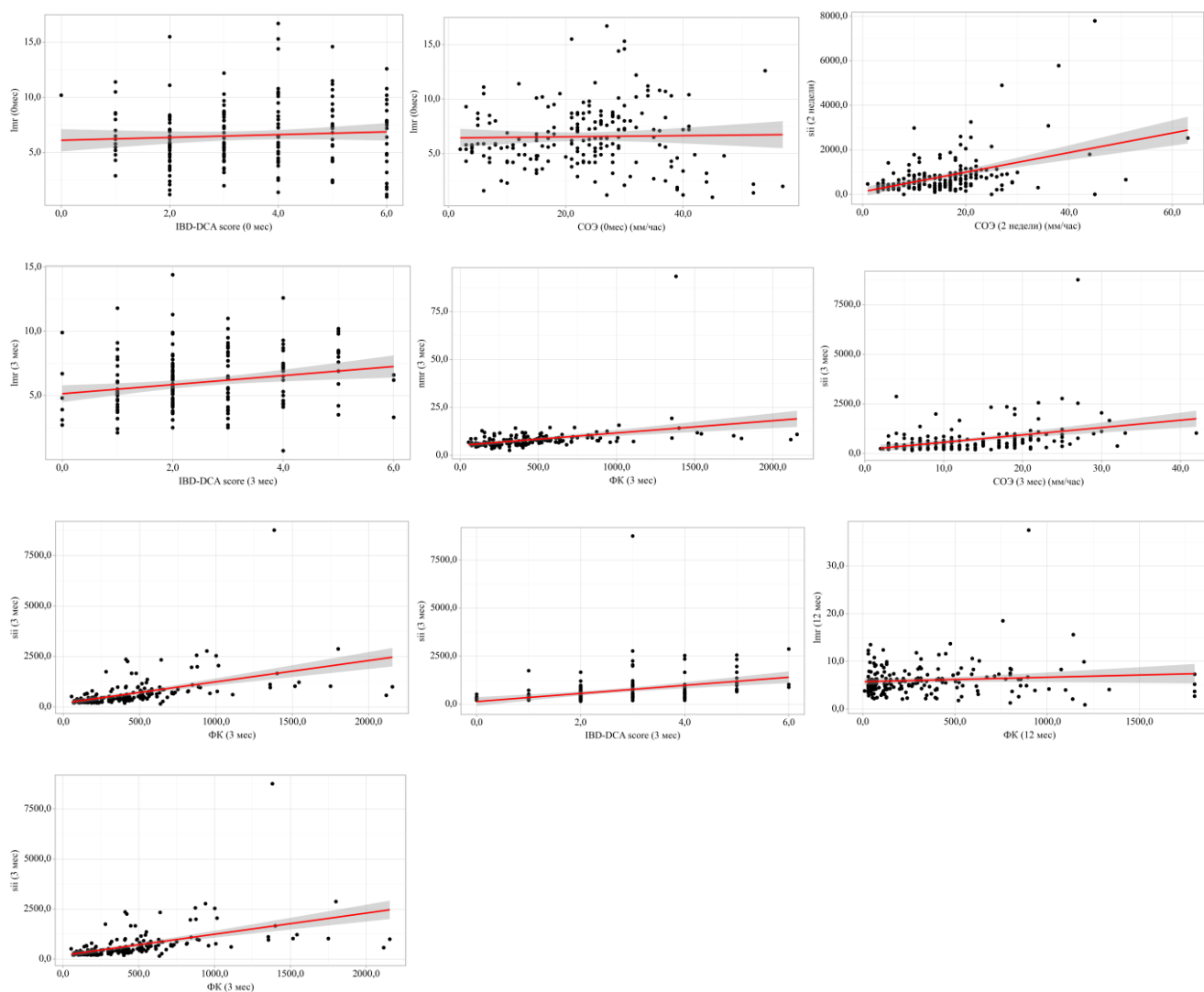


Рисунок 12 – Графики регрессионной функции, характеризующий наиболее значимые зависимости CO₂, СРБ, ФК, IBD-DCA score от NMR, LMR, SII в 4-х контрольных точках

Для оценки прогностической способности NMR, LMR и SII, а также определения оптимальных пороговых значений исследуемых показателей активности, мы провели ROC – анализ. Все три индекса были статистически значимыми предикторами каждого из показателей, с различной ценностью для разных временных точек (результаты в Таблице 14).

Таблица 14 – ROC – анализ взаимосвязи лейкоцитарных индексов с клинической, эндоскопической активностью и маркерами воспаления в 4-х контрольных точках

Показатель	NMR				LMR				SII			
	AUC (95%)	p	Cut-off	Se%; Sp%	AUC (95%)	p	Cut-off	Se%; Sp%	AUC (95%)	p	Cut-off	Se%; Sp%
0 месяцев												
PCDAI/ PUCAI	0,650 (0,543 – 0,757)	0,015	8,60	70,4; 71,6	0,681 (0,561 – 0,800)	0,004	3,30	92,6; 44,8	0,671 (0,567 – 0,775)	0,006	981,80	96,3; 44,0
SES-CD /UCEIS	0,743 (0,663 – 0,822)	<0,001	8,60	62,7; 82,1	0,712 (0,624 – 0,800)	<0,001	3,60	69,5; 71,4	0,729 (0,647 – 0,810)	<0,001	613,10	64,4; 76,2
СОЭ	0,723 (0,640 – 0,805)	<0,001	9,20	70,3; 71,2	0,754 (0,667 – 0,840)	0,001	3,50	62,6; 75,0	0,762 (0,684 – 0,839)	<0,001	687,50	71,4; 78,8
СРБ	0,712 (0,629 – 0,795)	<0,001	8,90	75,3; 61,3	0,702 (0,615 – 0,790)	<0,001	3,50	64,2; 71,0	0,695 (0,610 – 0,780)	<0,001	976,40	51,9; 80,6
ФК	0,624 (0,509 – 0,739)	0,056	8,90	68,1; 58,3	0,593 (0,463 – 0,722)	0,004	4,30	76,5; 45,8	0,692 (0,587 – 0,796)	0,003	634,30	63,0; 70,8
2 недели												
PCDAI/ PUCAI	0,629 (0,530 – 0,728)	0,019	7,50	63,2; 64,8	0,764 (0,668 – 0,860)	<0,001	4,00	81,6; 67,6	0,629 (0,530 – 0,727)	0,019	638,50	73,7; 56,2
СОЭ	0,700 (0,593 – 0,806)	<0,001	10,20	51,4; 86,1	0,724 (0,635 – 0,812)	<0,001	3,80	71,4; 63,9	0,782 (0,685 – 0,879)	<0,001	731,20	82,9; 71,3
СРБ	0,668 (0,564 – 0,772)	0,002	10,20	46,2; 85,6	0,715 (0,628 – 0,803)	<0,001	3,20	56,4; 81,7	0,713 (0,612 – 0,813)	<0,001	619,20	76,9; 58,7
ФК	0,585 (0,475 – 0,694)	0,149	6,50	77,7; 51,6	0,687 (0,575 – 0,800)	0,001	3,90	58,9; 80,6	0,668 (0,568 – 0,768)	0,004	399,50	80,4; 48,4
3 месяца												
PCDAI/ PUCAI	0,762 (0,675 – 0,850)	<0,001	6,90	74,1; 69,0	0,687 (0,567 – 0,806)	0,003	3,70	59,3; 71,6	0,795 (0,716 – 0,875)	<0,001	473,00	88,9; 58,6
SES-CD /UCEIS	0,636 (0,465 – 0,807)	0,174	6,00	55,6; 78,4	0,896 (0,757 – 1,000)	<0,001	4,10	88,9; 87,3	0,765 (0,635 – 0,896)	0,008	469,00	77,8; 52,2
СОЭ	0,785 (0,675 – 0,895)	<0,001	7,30	88,5; 51,3	0,643 (0,534 – 0,753)	0,022	3,20	53,8; 76,1	0,785 (0,676 – 0,895)	<0,001	469,00	92,3; 59,0
СРБ	0,767 (0,640 – 0,894)	<0,001	7,40	80,0; 52,8	0,630 (0,508 – 0,753)	0,062	3,20	50,0; 74,0	0,810 (0,691 – 0,929)	<0,001	670,30	80,0; 75,6
ФК	0,779 (0,704 – 0,854)	<0,001	6,90	78,4; 76,1	0,739 (0,647 – 0,831)	<0,001	3,80	82,5; 52,2	0,875 (0,820 – 0,931)	<0,001	397,7	84,5; 82,6
1 год												
PCDAI/ PUCAI	0,641 (0,544 – 0,738)	0,010	5,10	35,9; 88,5	0,822 (0,736 – 0,908)	<0,001	3,90	79,5; 75,0	0,694 (0,603 – 0,784)	<0,001	583,20	97,4; 37,5
SES-CD /UCEIS	0,570 (0,473 – 0,666)	0,167	7,00	73,1; 51,6	0,609 (0,511 – 0,707)	0,031	3,20	78,8; 49,5	0,576 (0,480 – 0,672)	0,130	339,20	63,5; 57,1
СОЭ	0,744 (0,617 – 0,872)	<0,001	8,40	81,0; 73,8	0,830 (0,754 – 0,907)	<0,001	3,10	81,0; 73,0	0,811 (0,695 – 0,927)	<0,001	689,50	71,4; 85,2
СРБ	0,676 (0,515 – 0,837)	0,031	7,40	71,4; 62,8	0,739 (0,623 – 0,856)	0,003	3,20	78,6; 65,1	0,827 (0,691 – 0,963)	<0,001	447,80	85,7; 69,8
ФК	0,696 (0,609 – 0,782)	<0,001	8,20	52,9; 80,0	0,807 (0,736 – 0,878)	<0,001	3,40	73,5; 77,3	0,780 (0,703 – 0,856)	<0,001	421,10	60,3; 82,7

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). AUC – площадь под кривой; (95%) – доверительный интервал; p – достоверность различий; cut-off – пороговое значение; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность.

Нейтрофильно-моноцитарный индекс демонстрирует умеренную диагностическую точность ($AUC > 0,6$) во всех временных точках, за исключением ФК через 2 недели и в 1 год и SES-CD/UCEIS в 3 месяца и 1 год. Наибольшая точность NMR наблюдается через 3 месяца ($AUC = 0,762$ для PCDAI/PUCAI и $0,785$ для СОЭ), с высокой чувствительностью и специфичностью ($Se = 74,1\%$, $Sp = 69,0\%$) для PCDAI/PUCAI, что указывает на его практическую значимость в мониторинге заболевания в среднесрочной перспективе. В дебюте заболевания и через 2 недели NMR также может быть полезен, но его точность несколько ниже.

Лейкоцитарно-моноцитарный индекс обладает хорошей диагностической точностью ($AUC > 0,7$) во всех временных точках, особенно через 1 год ($AUC =$

0,822 для PCDAI/PUCAI и 0,830 для СОЭ). Его чувствительность и специфичность как предиктора PCDAI/PUCAI составили 79,5% и 75,0% в 1 год, таким образом, высокая диагностическая точность и хороший баланс между чувствительностью и специфичностью делают LMR особенно полезным для долгосрочного мониторинга.

Системный иммуновоспалительный индекс также был диагностически точен ($AUC > 0.7$), особенно в 3 месяца. Наибольшая площадь под кривой была установлена для СИ при прогнозировании PCDAI/PUCAI и ФК, и составила 0,795 и 0,875 соответственно ($Se = 88,9\%$ и $Sp = 58,6\%$ и $Se = 60,3\%$ и $Sp = 82,7\%$).

Полученные ROC-кривые, характеризующие связь нейтрофильно-моноцитарного, лейкоцитарно-моноцитарного и системного иммуновоспалительного индексов с клинической, эндоскопической активностями, скоростью оседания эритроцитов, С-реактивным белком и фекальным кальпротектином проиллюстрированы в Рисунках 13-17.

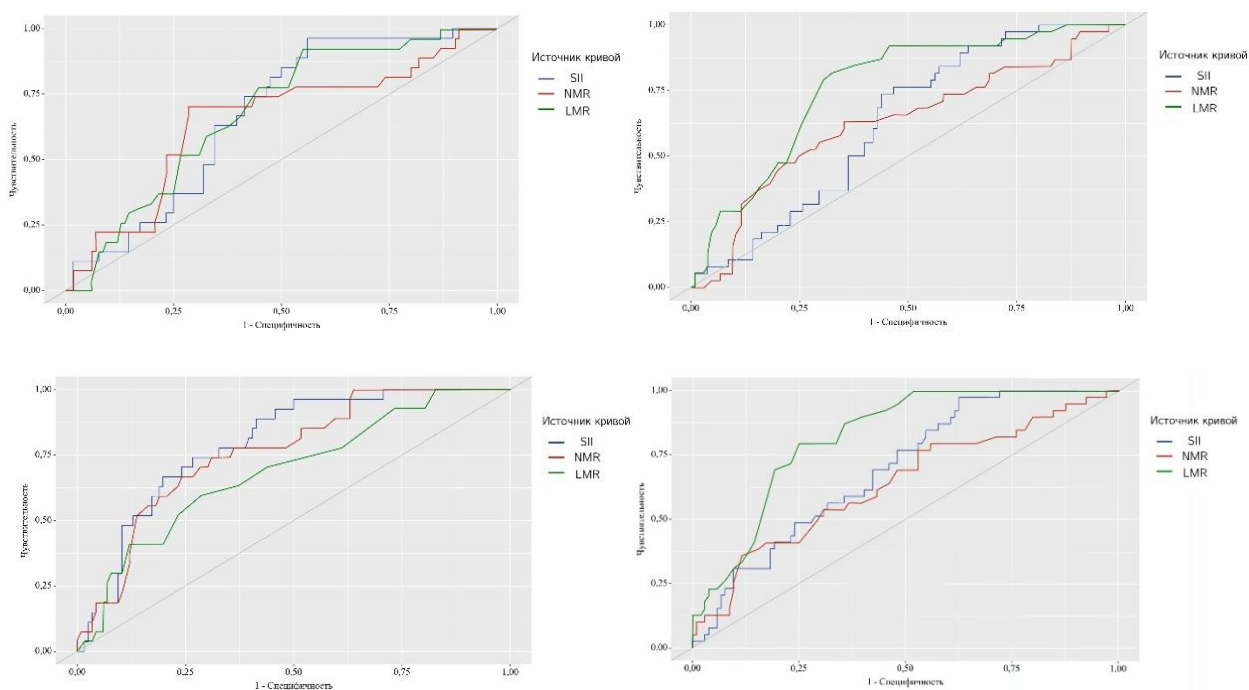


Рисунок 13 – ROC–кривые, характеризующие связь NMR, LMR, СИ с PUCAI/PCDAI в точках 0, 2 недели, 3 месяца, 1 год

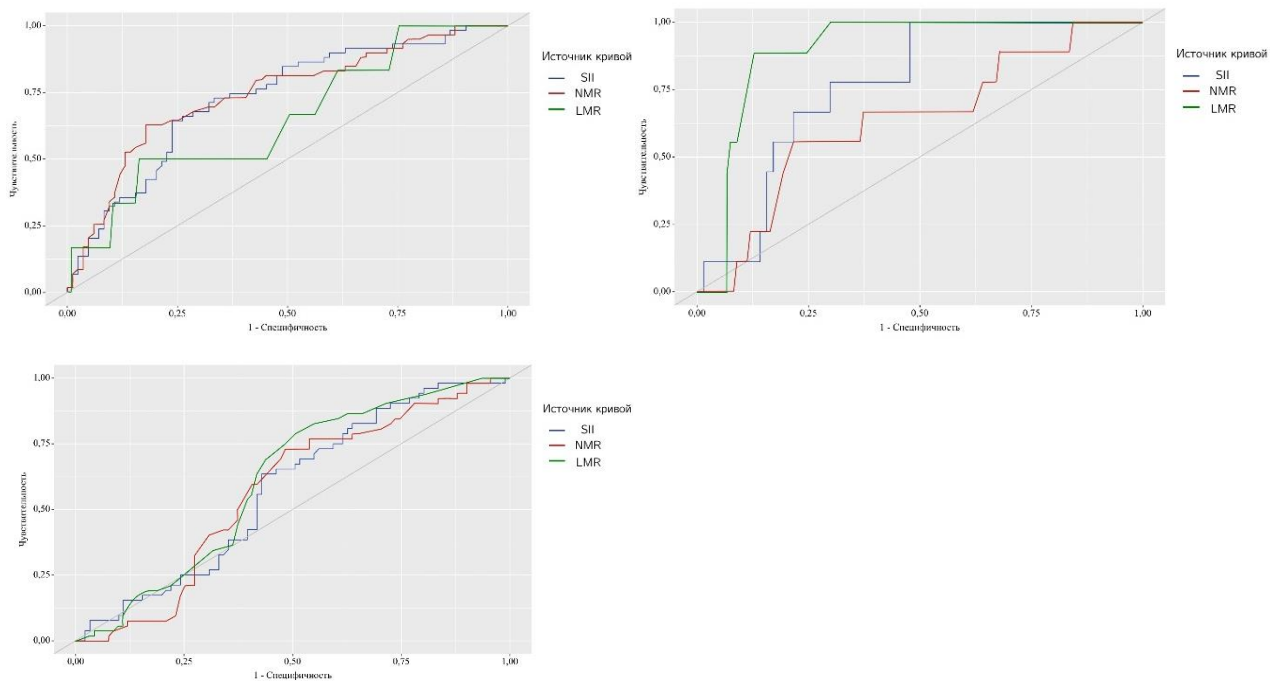


Рисунок 14 – ROC–кривые, характеризующие связь NMR, LMR, SII с SES-CD/UCEIS в точке 0, 3 месяца, 1 год

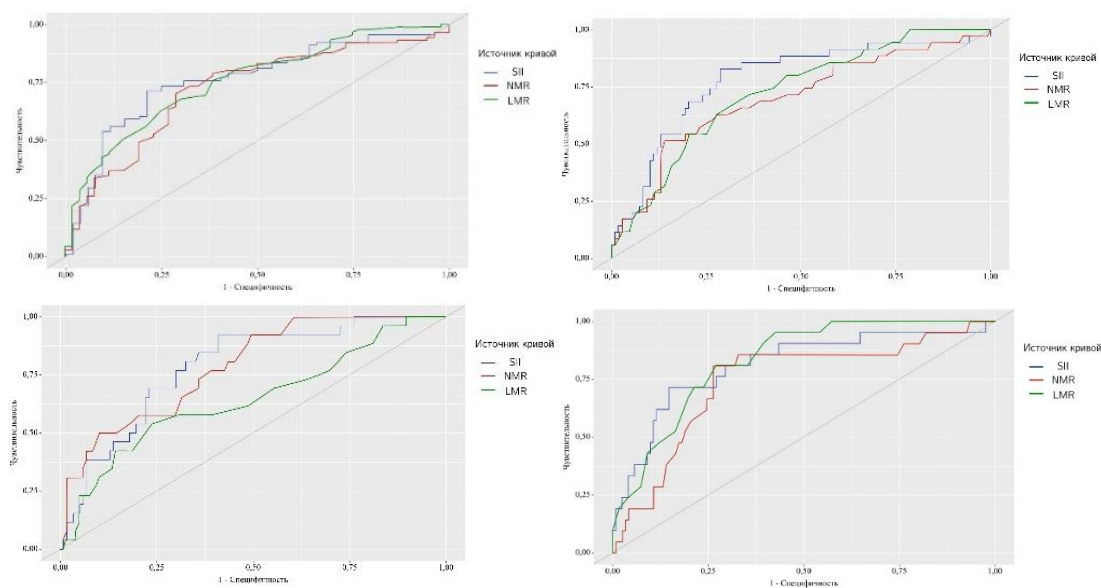


Рисунок 15 – ROC–кривые, характеризующие связь NMR, LMR, SII с СОЭ в точке 0, 2 недели, 3 месяца, 1 год

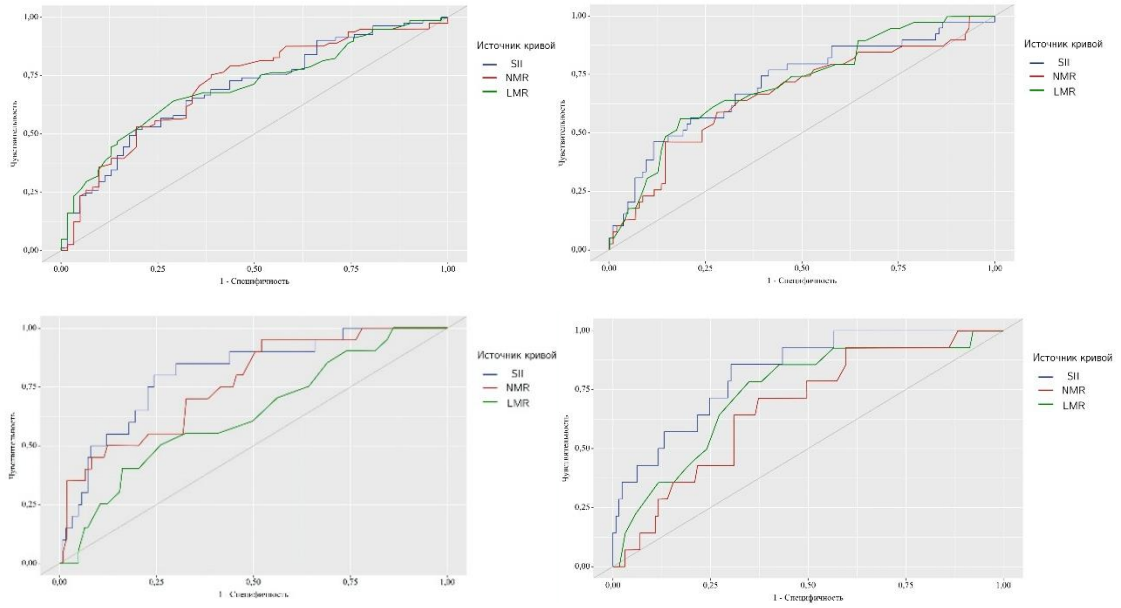


Рисунок 16 – ROC–кривые, характеризующие связь NMR, LMR, SII с СРБ в точке 0, 2 недели, 3 месяца, 1 год

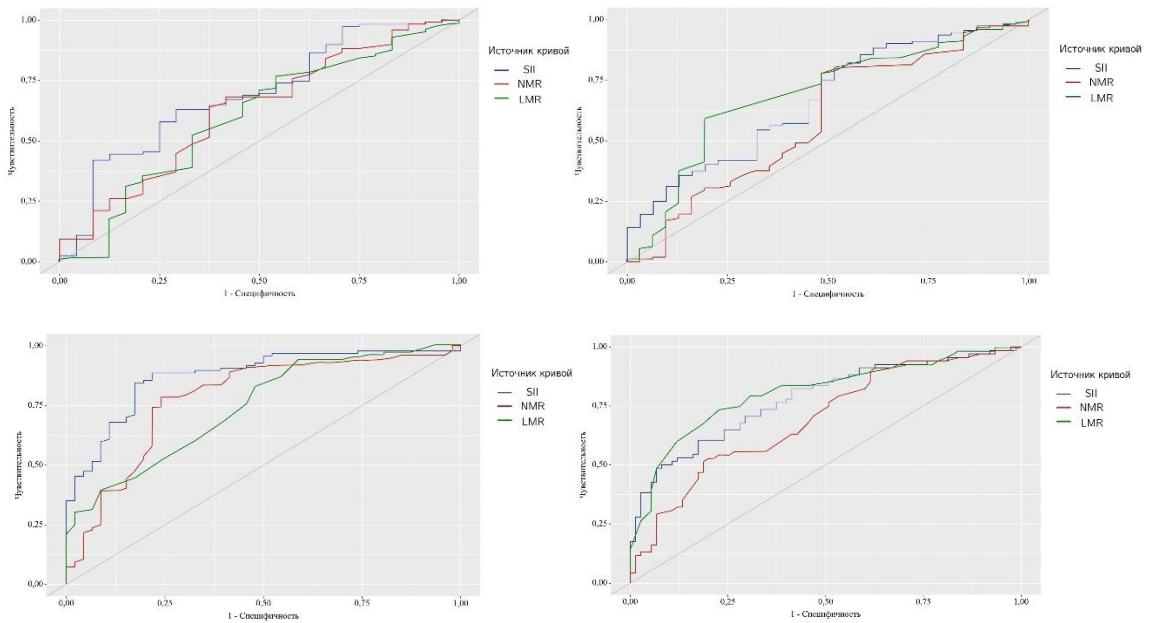


Рисунок 17 – ROC –кривые, характеризующие связь NMR, LMR, SII с ФК в точке 0, 2 недели, 3 месяца, 1 год

3.4. Моделирование комплексного применения совокупности лабораторных маркеров воспаления в прогнозировании клинической, эндоскопической и морфологической активности

В связи с умеренной прогностической ценностью маркеров (NMR, LMR, SII, СОЭ, СРБ, ФК) для предсказания клинической, эндоскопической и морфологической активности воспалительных заболеваний кишечника была предположена гипотеза о совместном использовании данных маркеров для улучшения предикторской способности.

Первоначально для анализа была применена множественная логистическая регрессия, однако её предсказательная способность оказалась ограниченной. В связи с этим было принято решение использовать построение модели, на основании методики случайного леса (Random Forest).

После обучения точность модели составила 72% для клинической (PUCAI/PCDAI) (ROC-AUC = 0,827), 63% для эндоскопической (SES-CD/UCEIS) (ROC-AUC = 0,720) и 67% для морфологической (IBD-DCA) (ROC-AUC = 0,742) активности на тестовой выборке. Это свидетельствует о высокой предсказательной способности модели при оценке клинической и умеренной при оценке эндоскопической активности ВЗК у детей. Анализ также включал оценку значимости отдельных предикторов в прогностическую ценность модели, что отражено в Рисунке 18. Наибольший вклад внесли лейкоцитарно-моноцитарный индекс, фекальный кальпротектин и скорость оседания эритроцитов.

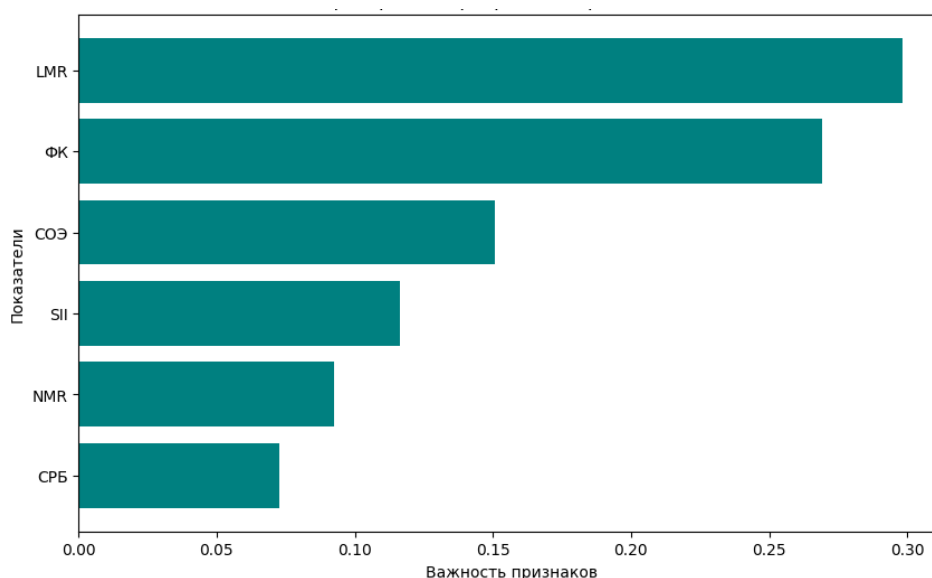


Рисунок 18 – Вклад маркеров в прогностическую ценность полученной модели

В качестве предиктора морфологической активности модель в среднем ошибалась на ± 0.79 единицы (или $\sim 16\%$ от всего диапазона) (если истинное значение = 3, прогноз будет в диапазоне $\sim 2.2-3.8$), в связи чем пока недопустимо использовать исключительно данную модель для прогнозирования морфологической активности, однако увеличение выборки и добавление большего числа параметров позволит увеличить диагностическую ценность данной модели.

Таким образом, применение методов машинного обучения позволяет с высокой точностью прогнозировать степень активности заболевания на основании рутинных лабораторных показателей.

Комбинация лейкоцитарных индексов с классическими маркерами воспаления позволяет повысить точность мониторинга ВЗК у детей.

3.5. Влияние назначения генно-инженерной биологической терапии на показатели активности воспалительных заболеваний кишечника

Для оценки динамики заболевания на фоне разных протоколов лечения мы проанализировали клинические, эндоскопические, морфологические и серологические маркеры активности заболевания в 4-х контрольных точках.

Мы поделили пациентов на 4 группы, в зависимости от времени назначения ГИБТ.

1 группа (n=106) – ГИБТ не назначена в течение года (ГИБТ нет)

2 группа (n=2) – ГИБТ назначена в 2 недели (ГИБТ с 2 нед)

3 группа (n=13) – ГИБТ назначена в 3 мес (ГИБТ с 3 мес)

4 группа (n=22) – ГИБТ назначена в 1 год (ГИБТ с 1 г) (Анализы и расчет индексов активности в этой группе проводился после инициации биологической терапии).

Группы значимо не различались по полу, и стажу заболевания. Были выявлены значимые различия в возрасте пациентов. Так, на момент исследования, пациенты, получавшие ГИБТ с 1 года, были старше (медиана 16 лет) по сравнению с другими группами. Возраст дебюта заболевания достоверно различался между группами ($p < 0,001$), особенно между группой без ГИБТ (медиана 10 лет) и группой с ГИБТ с 1 года (медиана 14 лет) ($p = 0,001$). Таким образом, группа пациентов, начавших ГИБТ с 1 года, характеризовалась более поздним дебютом заболевания и старшим возрастом на момент исследования.

Таблица 15 – Демографическая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от терапии [118]

Показатели		Группы				P
		ГИБТ нет (n=106)	ГИБТ (с 2 нед) (n=2)	ГИБТ (с 3 мес) (n=13)	ГИБТ (с 1 г) (n=22)	
Пол, абс. (%)	мужской	59 (55,6%)	2 (100,0%)	10 (76,9%)	12 (54,5%)	0,233
	женский	47 (44,4%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	10 (45,5%)	
Возраст на момент исследования, Ме [IQR]		14,00 [9,75; 16,25]	12,00 [11,50; 12,50]	15,00 [13,00; 17,00]	16,00 [12,75; 17,00]	0,028*
Возраст дебюта, Ме [IQR]		10,00 [6,00; 13,00]	11,50 [11,25; 11,75]	11,00 [11,00; 14,00]	14,00 [11,00; 15,75]	<0,001* $p_{1-4} = 0,001$
Стаж заболевания, Ме [IQR]		2,50 [1,00; 5,00]	1,00 [1,00; 1,00]	2,00 [1,00; 3,00]	1,50 [1,00; 3,00]	0,070
Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).						

В Таблице 16 и на Рисунке 19 приведено сравнение клинической активности между группами на разных протоколах терапии. Статистически значимые различия были получены во всех временных точках, кроме 1 года.

Таблица 16 – Клиническая активность (PCDAI/PUCAI) заболевания в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии

Временные точки	Активность PCDAI/PUCAI	Назначение ГИБТ абс. (%)				P (между группами терапии)
		ГИБТ нет (n=106)	ГИБТ (с 2 нед) (n=2)	ГИБТ (с 3 мес) (n=13)	ГИБТ (с 1 г) (n=22)	
0 мес	низкая	26 (24,5%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (4,5%)	0,004* p ₁₋₄ = 0,002
	умеренная	66 (62,3%)	2 (100,0%)	9 (69,2%)	11 (50,0%)	
	высокая	14 (13,2%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	10 (45,5%)	
2 нед	низкая	37 (34,9%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (4,5%)	<0,009* p ₁₋₄ = 0,028
	умеренная	62 (58,5%)	2 (100,0%)	9 (69,2%)	18 (81,8%)	
	высокая	7 (6,6%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	3 (13,7%)	
3 мес	низкая	26 (24,5%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	<0,001* p ₁₋₃ = 0,009 p ₁₋₄ <0,001
	умеренная	77 (72,6%)	2 (100,0%)	8 (61,5%)	14 (63,6%)	
	высокая	3 (2,8%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	8 (36,4%)	
1 год	низкая	28 (26,4%)	2 (100,0%)	6 (46,2%)	3 (13,7%)	0,123
	умеренная	70 (66,1%)	0 (0,0%)	6 (46,2%)	18 (81,8%)	
	высокая	8 (7,5%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (4,5%)	
P (между временными точками)		0,049 p _{0мес-2нед} = 0,037	0,112	0,197	<0,001* p _{0мес-1год} <0,001 p _{3мес-1год} = 0,002	

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). (p₁₋₄ – ГИБТ нет – ГИБТ в 1 год, p₁₋₃ – ГИБТ нет – ГИБТ в 3 мес).

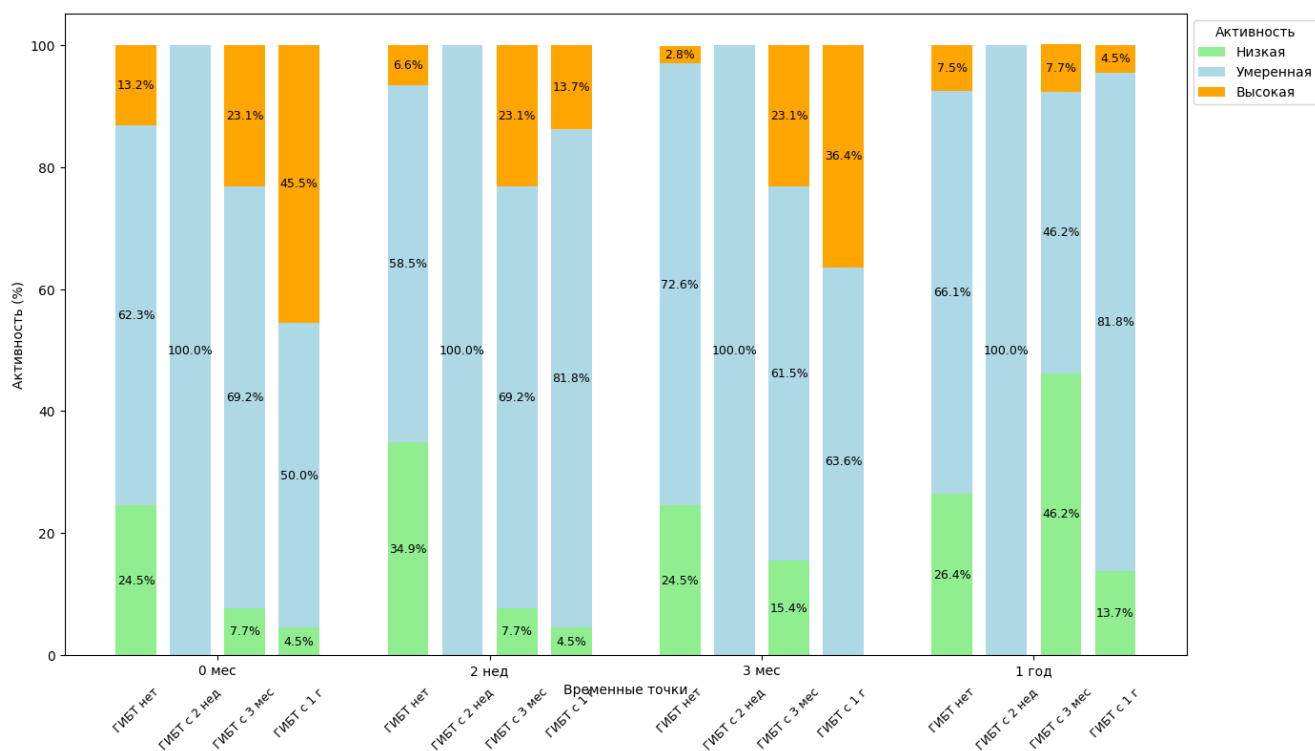


Рисунок 19 – Клиническая активность (PCDAI/PUCAI) заболевания в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии

У всех пациентов, кроме тех, кому была назначена биологическая терапия в 1 год, не было значимой динамики по уровню клинической активности по индексам PCDAI/PUCAI ($p = 0,049$, $0,112$ и $0,197$ соответственно) (Рисунок 18). В группе с назначением биологических препаратов со второй недели умеренная активность сохранялась на протяжении всего года наблюдения. В группе назначения ГИБТ в 3 месяца у четверти пациентов сохранялась высокая активность 3 (23,1%) все три месяца, до назначения биологической терапии и в 1 год осталась высокой лишь у 1 (7,7%). Активность в группе, где биологическая терапия не была назначена в течение года несколько изменялась, однако прослеживалась стойкая тенденция к превалированию умеренной активности (варьировалась от 58,5%-72,6%), около четверти пациентов сохраняло низкую активность (варьировалась от 24,5%-39,4%) и у небольшого процента пациентов наблюдалась высокая активность (варьировалась от 2,8% до 13,2%). Значимые изменения в клинической активности наблюдались в группе назначения ГИБТ в 1 год ($p < 0,001$). Это группа с самой

высокой активностью в дебюте 10 (45,5%), при этом на фоне базисной терапии, на второй неделе наблюдалось значимое улучшение и число пациентов с высокой активностью снизилось до 3 (13,7%), в 3 месяца вновь наблюдался рост 8 (36,4%) и затем, на фоне инициации биологической терапии лишь у 1 (4,5%) пациента сохранялась высокая активность [139].

При сравнении эндоскопической активности между группами с разной терапией в 4-х контрольных точках значимые различия были получены только в 3 месяца ($p=0,002$). Полученные результаты представлены в Таблице 17 и на Рисунке 20.

Таблица 17 – Эндоскопическая активность (SES-CD/UCEIS) заболевания в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии

Временные точки	Активность SES-CD/UCEIS	Назначение ГИБТ абс. (%)				P (между группами терапии)
		ГИБТ нет (n=106)	ГИБТ (с 2 нед) (n=2)	ГИБТ (с 3 мес) (n=13)	ГИБТ (с 1 г) (n=22)	
0 мес	минимальная	50 (47,2%)	2 (100,0%)	4 (30,8%)	3 (13,6%)	0,048
	умеренная	38 (35,9%)	0 (0,0%)	7 (53,8%)	12 (54,6%)	
	высокая	18 (16,9%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	7 (31,8%)	
3 мес	ремиссия	9 (8,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,002* P ₁₋₄ <0,001
	минимальная	45 (42,5%)	1 (50,0%)	4 (30,8%)	1 (4,5%)	
	умеренная	44 (41,5%)	1 (50,0%)	7 (53,8%)	11 (50,0%)	
	высокая	8 (7,5%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	10 (45,5%)	
1 год	ремиссия	23 (21,7%)	1 (50,0%)	8 (61,5%)	3 (13,7%)	0,083
	минимальная	37 (34,9%)	1 (50,0%)	2 (15,4%)	12 (54,6%)	
	умеренная	38 (35,9%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	6 (27,2%)	
	высокая	8 (7,5%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (4,5%)	
P (между временными точками)		0,002* P _{0мес-3мес} = 0,041 P _{0мес-1год} = 0,002	0,223	0,006*	<0,001* P _{0мес-1год} <0,001 P _{3мес-1год} <0,001	

Примечание: различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). (p₁₋₄ – ГИБТ нет – ГИБТ в 1 год).

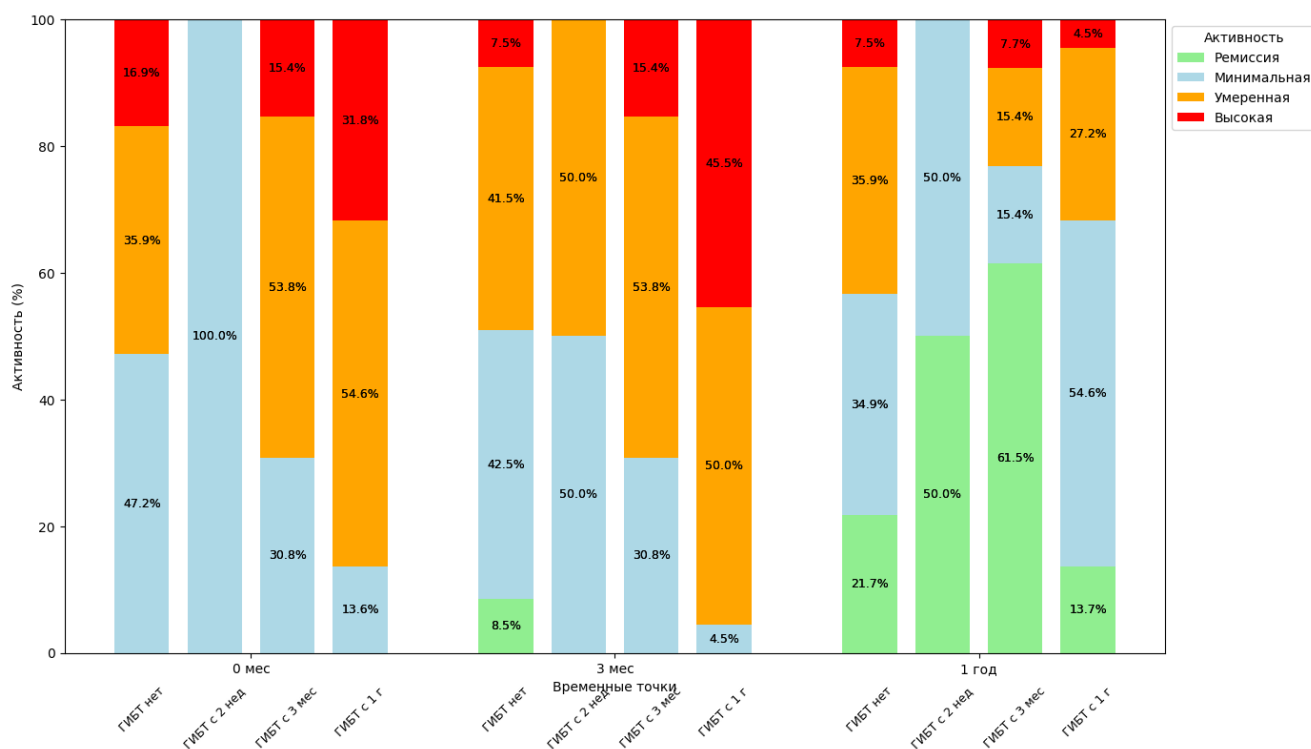


Рисунок 20 – Эндоскопическая активность (SES-CD/UCEIS) заболевания в 4ех контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии

В ходе анализа в группе, где биологическая не была назначена в течение года, были установлены статистически значимые изменения ($p = 0,002$): в дебюте у этих пациентов преобладали умеренная 38 (35,9%) и минимальная степени активности 50 (47,3%), в 3 месяца у 9 (8,5%) человек появилась ремиссия и к году это число увеличилось до 23 (21,7%). Так как в группе пациентов, которым биологическая терапия была назначена на второй неделе всего 2 человека – трактовать усиление эндоскопической активности в 3 месяца, которая затем в год перешла в ремиссию было бы некорректно. В следующей группе, до назначения ГИБТ в 3 месяца сохранялась минимальная 4 (30,8%), умеренная 7 (53,8%) и высокая 2 (15,4%) степени активности, соотношение которых к году уменьшилось и составило 2 (15,4%), 2 (15,4%) и 1 (7,7%) соответственно, а ремиссии достигли 8 (61,5%) пациентов. Хорошая динамика в 1 год наблюдалась также и у пациентов, которым в год была инициирована базисная терапия: высокая активность 1 (4,5%) против 10 (45,5%) в 3 месяца, умеренная 6 (27,2%) против 11 (50,0%), минимальная 12 (54,6%) против 1 (4,5%), а 3 (13,7%) пациента достигли ремиссии.

При исследовании закономерностей морфологической активности между группами на различных протоколах ведения, статистически значимые различия были установлены только в 3 месяца ($p < 0,001$) (Таблица 18, Рисунок 21).

Таблица 18 – Динамика морфологической активности (IBD-DCA score) в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии [118, 139]

Временные точки	Назначение ГИБТ Ме [IQR]				p (между группами терапии)
	ГИБТ нет (n=106)	ГИБТ (с 2 нед) (n=2)	ГИБТ (с 3 мес) (n=13)	ГИБТ (с 1 г) (n=22)	
0 мес	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [3,00; 3,00]	4,00 [3,00; 5,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,056
3 мес	2,00 [1,50; 3,00]	1,00 [1,00; 1,00]	3,00 [2,00; 4,00]	4,00 [3,00; 5,00]	<0,001* p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ = 0,017
1 год	2,00 [1,00; 3,00]	1,50 [1,25; 1,75]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	0,322
p (между временными точками)	<0,001	0,156	<0,001* p _{0мес-1год} = 0,002	<0,001*	
Примечание: различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). (p ₁₋₄ – ГИБТ нет – ГИБТ в 1 год, p ₂₋₄ – ГИБТ 2 недели – ГИБТ в 1 год).					

Уровень морфологической активности у пациентов без биологической терапии значимо снижался к 1 году ($p < 0,001$). Среди пациентов, получающих ГИБТ со второй недели закономерностей в течение года выявлено не было. У пациентов из 3 группы морфологическая активность снижалась постепенно, медианные значения в каждой из контрольных точек составили 4,0; 3,0 и 2,0 соответственно. К году резко снижалась активность у пациентов, которым в этот период была инициирована биологическая терапия 2,00 [1,00; 4,00] против 4,00 [3,00; 5,00] в 3 месяца ($p < 0,001$).

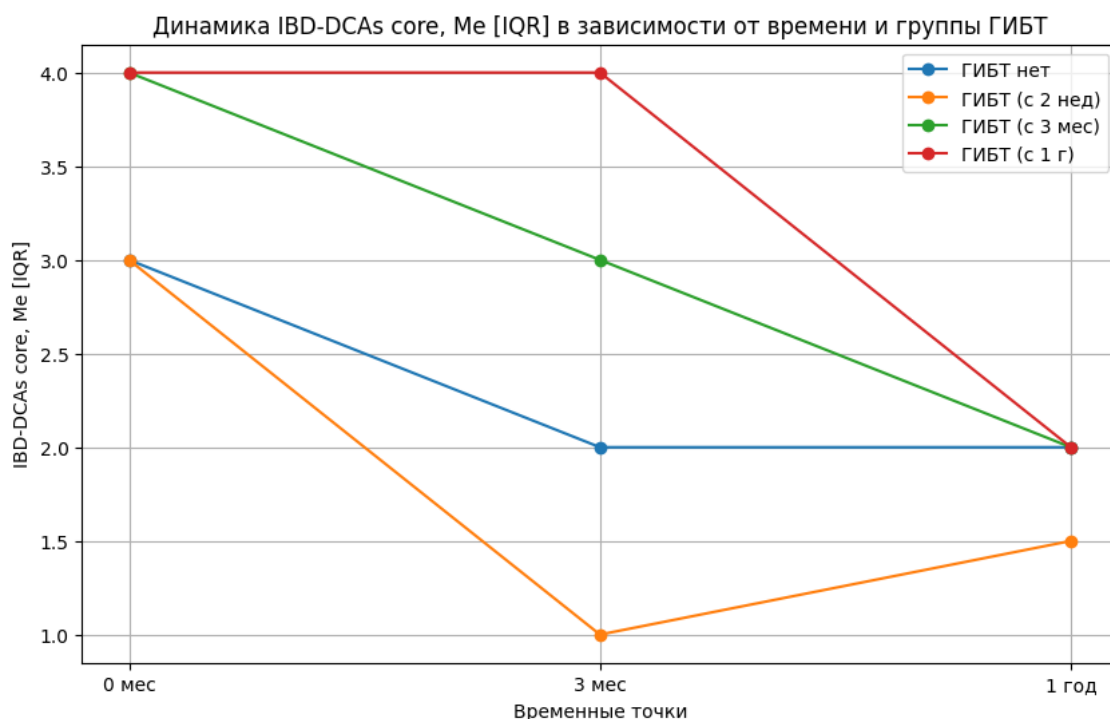


Рисунок 21 – Динамика морфологической активности (IBD-DCA score) в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии

В Таблице 19 и Рисунке 22 представлена динамика лабораторных маркеров в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии. Уровень нейтрофильно-моноцитарного и системного иммуновоспалительного индексов значительно различался между группами пациентов во всех контрольных точках кроме точки 1 год. В дебюте наибольший NMR (12,40 [9,20; 14,60]) был у пациентов, которым в 3 месяца будет назначен биологический препарат, а наименьший (9,10 [7,00; 10,90]) у пациентов на базисной терапии, продолжающейся на протяжении всего года. В 1 год самый высокий уровень NMR 6,90 [5,60; 8,20] наблюдался у пациентов, которым только что была инициирована биологическая терапия, при этом различия не были статистически значимы ($p=0,458$). СИ в трех контрольных точках был наивысшим в группе, где ГИБТ будет назначена в 1 год ($p < 0,001$). Значимые различия между группами в уровне лейкоцитарно-моноцитарного индекса были установлены только в 2 недели и 3 месяца ($p=0,026$ и $< 0,00$) [15]. В 2 недели он был минимальным у пациентов из группы 4 3,30 [2,80; 4,10] и наивысшим у получающих биологическую терапию со

2-й недели 4,40 [4,20; 4,60], аналогично в 3 месяца 3,10 [1,90; 3,50] против 4,20 [4,15; 4,25]. В дебюте заболевания скорость оседания эритроцитов была значимо ниже в группе без ГИБТ в течение 1-го года, несколько выше во 2-й группе и одинаково высока в 3-й и 4-й, медианные значения составили 22,00;27,00;29,00;29,00 соответственно ($p=0,002$). В 3 месяца анализируя уровень СОЭ также были установлены статистически значимые различия между группами ($p=0,007$). Уровень С-реактивного белка значимо различался между группами только в один год, и не был повышен ни у кого, кроме пациентов, не получающих ГИБТ в течение 1 года ($p < 0,001$). Уровень фекального кальпротектина значимо различался между группами назначения биологической терапии в точках 3 месяца и 1 год ($p < 0,001$). Минимальный его уровень наблюдался в 3 месяца у пациентов, получающих биологическую терапию со 2-й недели (83,00 [75,00; 91,00]) и максимальный у получающих биологические препараты с 1 года (652,00 [477,00; 940,00]). В 1 год наименьший уровень ФК также сохранялся в группе назначения со 2-й недели (37,00 [33,50; 40,50]), однако самый высокий уровень был у пациентов без ГИБТ в течение года (317,00 [78,00; 535,00]).

На старте наблюдения группы с ГИБТ (особенно с 3 месяцев и с 1 года) имеют более высокие значения маркеров воспаления, что может указывать на более тяжелое течение заболевания в этих группах. Однако к 1 году все группы демонстрируют схожую динамику снижения, что подтверждает эффективность ГИБТ.

Таблица 19 – Динамика лабораторных маркеров в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии [118]

Показатели	Временны е точки	Назначение ГИБТ				Р (между группами терапии)
		ГИБТ нет (n=106)	ГИБТ с 2 нед (n=2)	ГИБТ с 3 мес (n=12)	ГИБТ с 1 г (n=22)	
NMR, Me [IQR]	0 нед	9,10 [7,00; 10,90]	10,45 [9,43; 11,47]	12,40 [9,20; 14,60]	10,50 [9,10; 15,00]	0,013*
	2 нед	7,40 [5,95; 9,20]	7,35 [5,78; 8,93]	8,90 [8,40; 10,80]	8,60 [7,20; 11,00]	<0,006* $p_{1-3} = 0,041$ $p_{1-4} = 0,047$
	3 мес	7,00 [5,80; 8,65]	6,20 [6,10; 6,30]	7,60 [6,80; 8,90]	9,20 [8,10; 11,50]	<0,003* $p_{1-4} = 0,011$
	1 год	6,50 [5,35; 9,60]	5,15 [4,88; 5,42]	5,90 [4,90; 9,10]	6,90 [5,60; 8,20]	0,458
Р (между временными точками)		<0,001*	0,241	0,005*	<0,001* $P_{0мес-2нед, 0мес-3мес, 2нед-1год, 3мес-1год} = 0,008$ $P_{0мес-1год} < 0,001$	

Продолжение Таблицы 19

LMR, Me [IQR]	0 нед	3,50 [2,90; 4,40]	3,90 [3,55; 4,25]	3,30 [2,40; 3,80]	3,10 [2,40; 3,70]	0,172
	2 нед	4,00 [3,25; 4,65]	4,40 [4,20; 4,60]	3,40 [2,50; 3,90]	3,30 [2,80; 4,10]	0,026*
	3 мес	3,50 [3,20; 3,90]	4,20 [4,15; 4,25]	3,20 [3,10; 3,60]	3,10 [1,90; 3,50]	<0,001*
	1 год	3,30 [2,60; 4,20]	4,80 [4,35; 5,25]	4,30 [3,20; 5,30]	3,40 [2,70; 4,30]	0,077
P (между временными точками)		<0,001* P _{0мес-2нед, 2нед-1год} <0,001 P _{2нед-3мес} = 0,011	0,896	0,099	<0,001* P _{0мес-2нед} = 0,034 P _{0мес-1год} = 0,039 P _{2нед-3мес} = 0,004 P _{3мес-1год} = 0,006	
SII, Me [IQR]	0 нед	602,20 [473,10; 911,60]	844,15 [641,52; 1046,78]	1157,10 [523,20; 2131,50]	1905,20 [981,80; 3296,40]	<0,001* p ₁₋₄ <0,001
	2 нед	505,20 [322,40; 819,65]	778,85 [589,12; 968,57]	711,40 [463,10; 913,60]	978,60 [845,30; 1797,80]	<0,001* p ₁₋₄ <0,001
	3 мес	442,20 [306,55; 623,35]	220,00 [213,15; 226,85]	400,80 [349,90; 711,50]	1011,40 [772,70; 2045,30]	<0,001*
	1 год	332,40 [251,30; 688,55]	210,20 [208,25; 212,15]	329,30 [238,80; 374,70]	380,30 [303,20; 666,70]	0,071
P (между временными точками)		<0,001*	0,120	0,018*	<0,001* P _{0мес-2нед} = 0,010 P _{0мес-3мес} = 0,029 P _{2нед-1год} = 0,001	
СОЭ мм/ч, Me [IQR]	0 нед	22,00 [10,50; 28,00]	27,00 [21,00; 33,00]	29,00 [21,00; 37,00]	29,00 [25,00; 35,00]	0,002* p ₁₋₄ = 0,003
	2 нед	13,00 [8,00; 19,00]	14,00 [11,00; 17,00]	19,00 [11,00; 21,00]	15,00 [12,00; 20,00]	0,169
	3 мес	10,00 [6,00; 18,00]	4,00 [3,50; 4,50]	11,00 [4,00; 19,00]	16,00 [12,00; 22,00]	0,007* p ₁₋₄ = 0,026
	1 год	11,00 [6,00; 18,50]	6,00 [4,50; 7,50]	6,00 [4,00; 10,00]	10,00 [6,00; 13,00]	0,098
P (между временными точками)		<0,001*	0,120	<0,001* P _{0мес-3мес} = 0,008	<0,001*	
СРБ мг/л, Me [IQR]	0 нед	6,00 [2,05; 15,00]	38,85 [21,02; 56,67]	15,90 [3,30; 18,00]	10,20 [4,00; 17,00]	0,229
	2 нед	3,10 [1,25; 5,00]	5,25 [3,77; 6,72]	4,20 [2,90; 6,00]	3,20 [2,80; 4,30]	0,222
	3 мес	2,30 [1,10; 3,75]	1,15 [0,62; 1,68]	2,00 [0,60; 3,10]	3,80 [1,60; 4,60]	0,124
	1 год	1,60 [0,35; 3,25]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	<0,001*
P (между временными точками)		<0,001* P _{2нед-1год} = 0,002	0,112	<0,001* P _{2нед-1год} = 0,007	<0,001* P _{0мес-2нед} = 0,029 P _{0мес-3мес} = 0,028	
ФК мкг/г, Me [IQR]	0 нед	507,00 [307,00; 818,00]	245,00 [202,00; 288,00]	568,00 [373,00; 1000,00]	611,00 [426,00; 1100,00]	0,108
	2 нед	421,00 [288,50; 783,50]	141,50 [123,25; 159,75]	507,00 [308,00; 890,00]	575,00 [387,00; 925,00]	0,049
	3 мес	319,00 [182,50; 511,50]	83,00 [75,00; 91,00]	405,00 [250,00; 458,40]	652,00 [477,00; 940,00]	<0,001* p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ = 0,003 p ₃₋₄ = 0,015
	1 год	317,00 [78,00; 535,00]	37,00 [33,50; 40,50]	105,00 [66,00; 128,00]	147,00 [76,00; 230,00]	0,001* p ₁₋₃ = 0,040
P (между временными точками)		<0,001* P _{2нед-3мес} = 0,016 P _{2нед-1год} = 0,020	0,112	<0,001* P _{2нед-1год} = 0,024	<0,001* P _{0мес-2нед} = 0,006 P _{2нед-3мес} = 0,032 P _{2нед-1год} = 0,032	
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). (p ₁₋₄ – ГИБТ нет – ГИБТ в 1 год, p ₂₋₄ – ГИБТ 2 недели – ГИБТ в 1 год).						

Уровень NMR значимо снижался к одному году, вне зависимости от варианта терапии, кроме пациентов которым ГИБТ были назначены в 2 недели (p=0,241) (Рисунок). Для LMR не было выявлено статистически значимого увеличения для групп 2 и 3 (p=0,896 и p=0,099). А в группах 1 и 4 изменения LMR носили волнообразный характер, увеличиваясь на второй неделе до 4,00 [3,25; 4,65] и 3,30 [2,80; 4,10] соответственно, и затем, постепенно снижался до 3,30 [2,60; 4,20] в

группе 1 и после снижения в 3 месяца повышался до 3,40 [2,70; 4,30] в группе 4. SI снижался к одному году во всех 4-х группах, однако для пациентов, получающих биологическую терапию со второй недели это не было статистически значимым. В группах 1 и 3 он снизился с 602,20 до 332,40 и с 1157,10 до 329,30 соответственно ($p < 0,001$ и $p = 0,018$). У пациентов, получающих ГИБТ с 1 года SI значимо не снижался до получения терапии ($p_{0мес-2нед} = 0,010$, $p_{0мес-3мес} = 0,029$), когда он снизился более чем на 600 единиц в сравнении с точкой 3 месяца ($p < 0,001$). СОЭ снизилась к 1 году, по сравнению с дебютом во всех группах, но не везде оно было планомерным. В группе без ГИБТ отмечалось небольшое увеличение СОЭ в 1 год (медианные значения в 4-х контрольных точках составили 22,00;13,00;10,00;11,00), а в группе «ГИБТ назначена в 1 год» - увеличение было в 3 мес (медианные значения в 4-х контрольных точках составили 29,00;15,00;16,00;10,00). СРБ постепенно снижался к 1 году и его медианные значения снизились во всех группах, с 1-й по 4-ую с 6,00; 38,85;15,90;10,20 до 1,60 в 1-й группе и 0,00 в остальных, разница между временными точками была статистически значима для всех групп кроме пациентов, получающих ГИБТ со 2-й недели ($p < 0,001$ против $p = 0,112$).

В группе назначения ГИБТ со второй недели наблюдается быстрое снижение NMR: с 10,45 (0 мес) до 7,35 (2 нед) и далее до 5,15 (1 год), СРБ: с 38,85 (0 мес) до 5,25 (2 нед) и далее до 0,00 (1 год) и SI: с 844,15 (0 мес) до 778,85 (2 нед) и далее до 210,20 (1 год), таким образом после 2-х недель наблюдается значительное снижение маркеров, что свидетельствует о быстром начале положительного эффекта ГИБТ, однако в силу малого размера группы ($n=2$) статистическая значимость не всегда достигается. Для группы ГИБТ с 3 месяцев ($n=17$) динамика снижения маркеров также наблюдалась, однако была менее выраженной, чем после подключения ГИБТ. В течение первого года, до подключения ГИБТ в 4-й группе, маркеры воспаления снижаются незначительно, а в точке год СРБ достигает минимального уровня (0,00), а остальные маркеры продолжают снижаться.

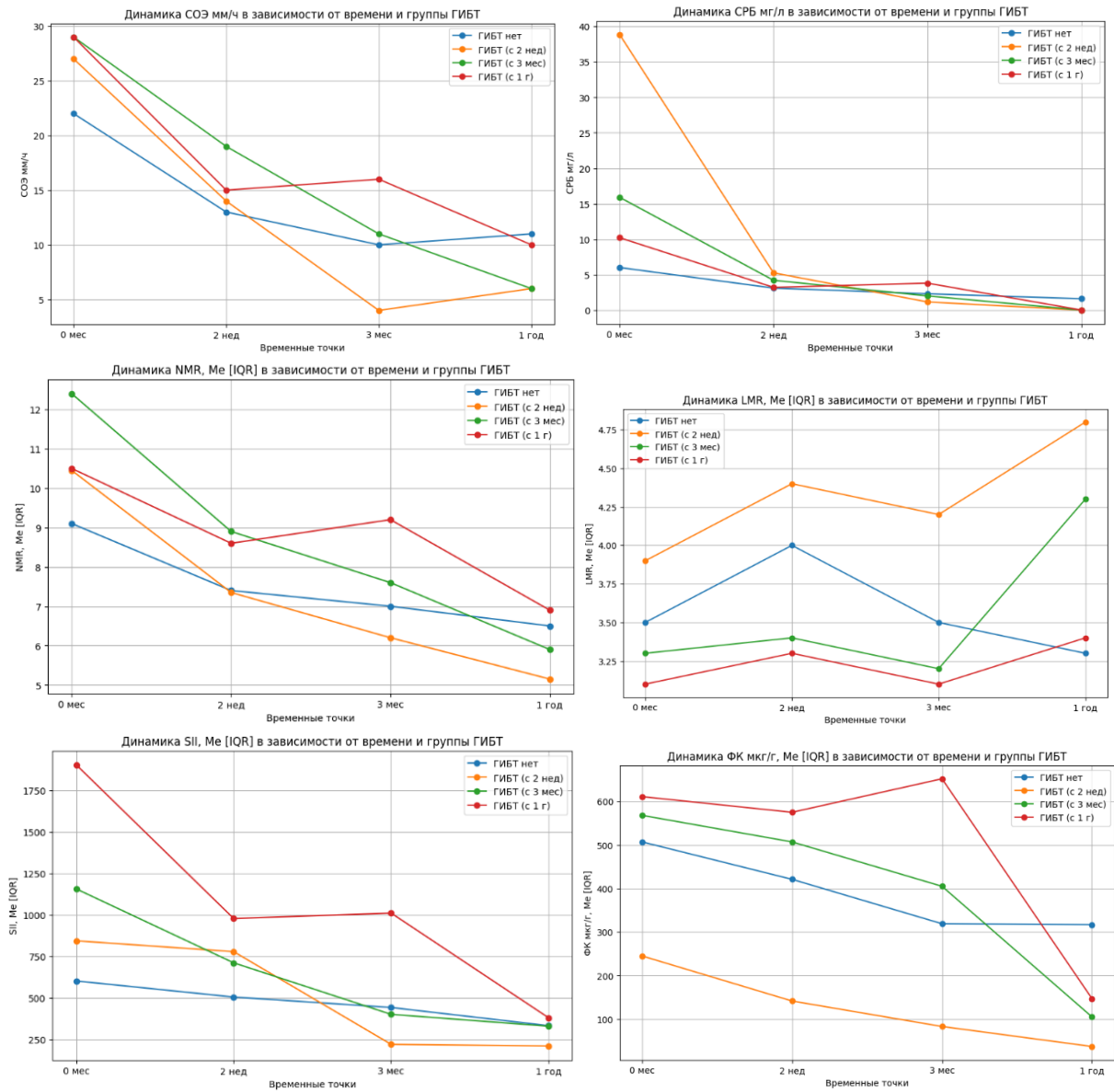


Рисунок 22 – Динамика маркеров воспаления в 4-х временных точках

Таким образом, преимущество раннего старта биологической терапии подтверждается комплексной положительной динамикой как серологических (NMR, LMR, SII, СОЭ, СРБ), так и фекальных (кальпротектин) маркеров воспаления, а также более высокой частотой достижения клиничко-эндоскопической ремиссии.

3.6. Использование интерлейкина-6 при ведении детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Воспалительные заболевания кишечника характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, и, в частности, интерлейкин-6, который рассматривается как потенциальный серологический маркер активности. В связи с этим, мы изучили его у 46 пациентов с ВЗК: 26 (60%) с болезнью Крона и 17 (39,5%) с язвенным колитом. Из 46 пациентов 30 (69,8%) получали биологическую терапию.

Уровень ИЛ-6 в зависимости от клинических особенностей пациентов представлен в Таблице 20. Статистически значимые различия были выявлены только при анализе клинической (PCDAI/PUCAI), эндоскопической активности (SES-CD/UCEIS) и в зависимости от уровня альбумина. ИЛ-6 был значимо ниже в группе пациентов, с низкой активностью по индексам PCDAI/PUCAI ($p < 0,001$) и ремиссией по шкалам SES-CD/UCEIS ($p < 0,016$) и составил 2,20 (1,50 – 5,50) пг/мл и 3,10 (2,02 – 5,62) пг/мл соответственно, а также был значимо выше при снижении уровня альбумина ниже референсных значений 13,15 (8,58 – 20,20) пг/мл ($p=0,019$).

Таблица 20 – Анализ ИЛ-6 в зависимости от различных клинических показателей

Показатель	Категории	ИЛ-6			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Нозология	БК	5,50	2,40 – 8,12	26	0,551
	ЯК	5,70	2,90 – 9,70	17	
Наличие ГИБТ	нет	5,80	3,00 – 9,10	30	0,467
	да	5,30	2,30 – 6,30	13	
протяженность	L1 E1	9,20	5,60 – 14,90	9	0,205
	L2 E2	5,70	4,47 – 8,27	8	
	L3 E3	5,25	1,95 – 8,12	12	
	L4 E4	4,15	2,02 – 7,35	14	
форма	B1 S0	5,60	2,30 – 8,60	37	0,575
	B2 S1	6,10	5,45 – 8,18	6	

Продолжение Таблицы 20

PCDAI/PUCAI	низкая активность	2,20	1,50 – 5,50	18	<0,001 $p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,003$
	умеренная активность	7,40	3,80 – 9,70	17	
	высокая активность	9,20	8,35 – 19,35	8	
SES-CD/UCEIS	ремиссия	3,10	2,02 – 5,62	12	0,016 $p_{1-3}=0,020$ $p_{1-4}=0,028$ $p_{2-3}=0,028$ $p_{2-4}=0,028$
	минимальная активность	3,60	1,60 – 5,85	10	
	умеренная активность	8,55	5,22 – 12,62	18	
	высокая активность	9,80	9,30 – 19,05	3	
SDS роста	SDS (-2+2)	5,70	2,70 – 8,60	41	0,954
	SDS (> +2)	5,75	4,02 – 7,47	2	
SDS ИМТ	SDS (-2+2)	5,50	2,40 – 8,43	34	0,389
	SDS <-2	1,80	1,65 – 15,05	3	
	SDS <-3	7,20	5,50 – 9,05	4	
	SDS > +2	18,00	11,95 – 24,05	2	
альбумин	норма	5,30	2,20 – 8,35	39	0,019
	снижение альбумина	13,15	8,58 – 20,20	4	
Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Была проведена оценка дискриминационной способности ИЛ-6 в отношении прогнозирования клинической и эндоскопической активности с помощью ROC-анализа (результаты представлены в Таблице 21 и на Рисунках 23, 24). Исходя из полученных результатов ИЛ-6 является статистически значимым предиктором прогнозирования низкой клинической активности по индексам PCDAI/PUCAI (AUC = 0,880; 95% ДИ: 0,778 – 0,982, $p < 0,001$). А также предиктором эндоскопической ремиссии по шкалам SES-CD/UCEIS (AUC = 0,739; 95% ДИ: 0,585 – 0,893, $p = 0,016$).

Таблица 21 – ROC-анализ дискриминационной способности ИЛ-6 при прогнозировании клинической (PCDAI/PUCAI) и эндоскопической (SES-CD/UCEIS) активности

показатель	Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
PCDAI/PUCAI	5,90	88,9	68,0	66,7	89,5
SES-CD/UCEIS	6,30	91,7	54,8	44,0	94,4

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

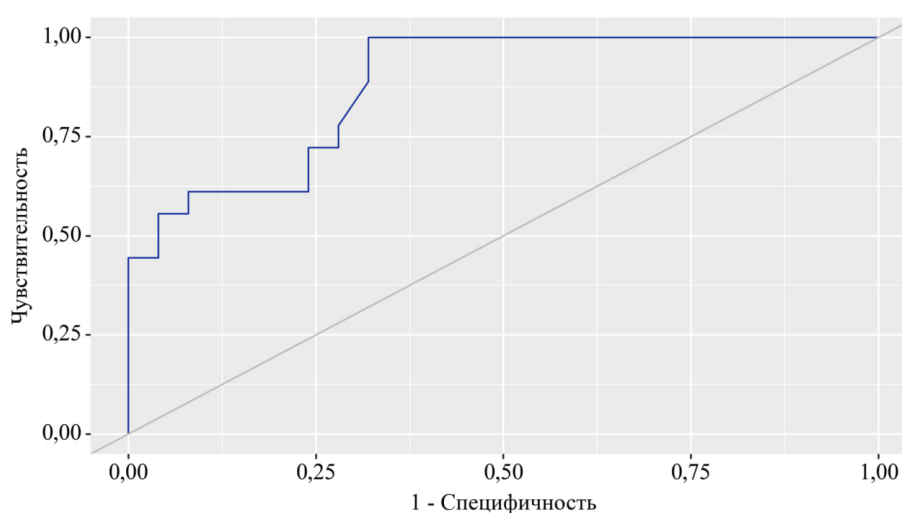


Рисунок 23 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ИЛ-6 при прогнозировании клинической активности (PCDAI/PUCAI)

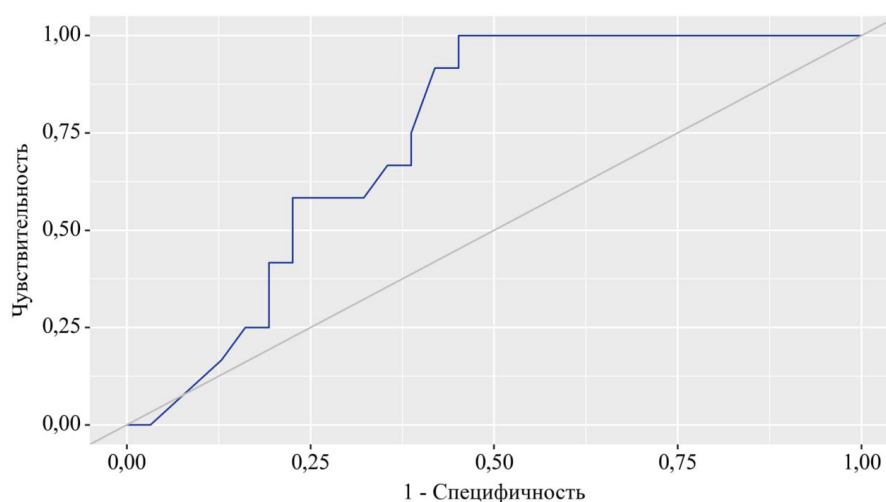


Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ИЛ-6 при прогнозировании эндоскопической активности (SES-CD/UCEIS)

Для выявления взаимосвязи интерлейкина-6 с классическими маркерами активности ВЗК и лейкоцитарными индексами нами был выполнен корреляционный анализ. (Результаты представлены в Таблице 22 и на Рисунках 25, 26, 27).

Таблица 22 – Корреляционный анализ взаимосвязи ИЛ-6 и классических маркеров активности, лейкоцитарных индексов

Показатель	Характеристика корреляционной связи и дисперсии			
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p	R^2
NMR	0,115	Слабая	0,464	0,1%
LMR	0,120	Слабая	0,444	1,6%
СИ	0,571	Заметная	<0,001	31,8%
СОЭ	0,488	Умеренная	<0,001	10,1%
СРБ	0,334	Умеренная	0,029	4,1%
ФК	0,751	Высокая	<0,001	34,9%
IBD-DCA score	0,640	Заметная	<0,001	30,0%
Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).				

При оценке корреляционных связей ИЛ-6 с нейтрофильно-моноцитарным и лимфоцитарно-моноцитарным индексами не было выявлено статистически значимой взаимосвязи. Была установлена статистически значимая умеренная связь ИЛ-6 с уровнями СОЭ и СРБ. Заметной тесноты связь была выявлена с системным иммуновоспалительным индексом и морфологической активностью по шкале IBD-DCA score. Так при увеличении ИЛ-6 на 1, следует ожидать увеличение СИ и IBD-DCA score на 40,174 и 0,143 соответственно. А также, была выявлена высокой тесноты связь с фекальным кальпротектином, увеличение которого ожидается на 41,999 мкг/г, при увеличении ИЛ-6 на 1 [118].

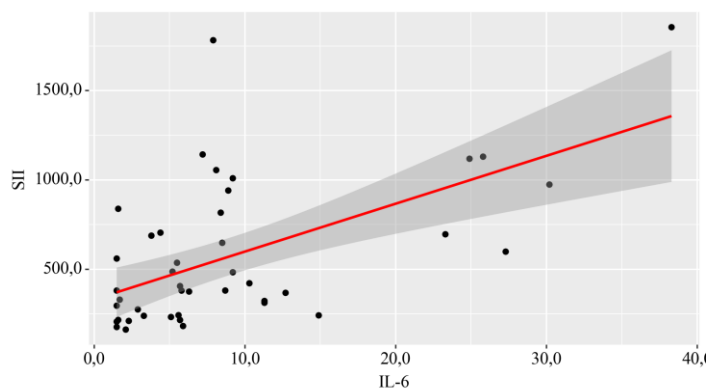


Рисунок 25 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость SII от IL-6

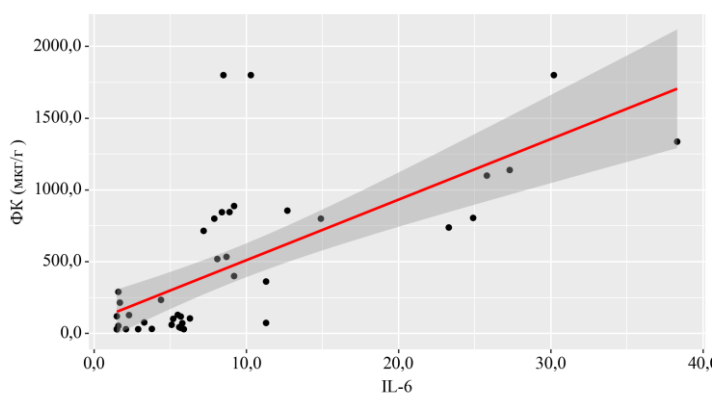


Рисунок 26 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ФК от IL-6

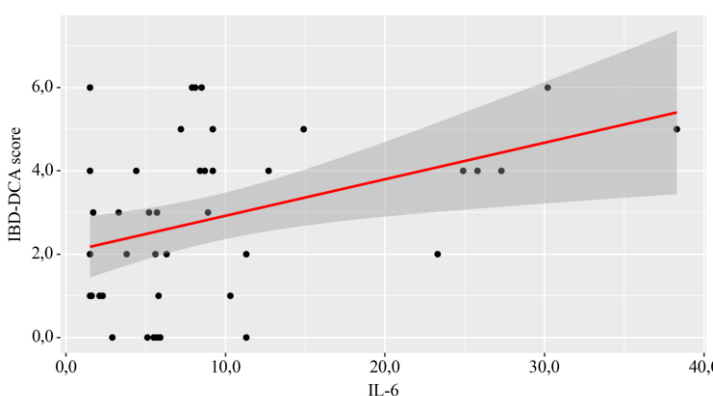


Рисунок 27 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость IBD-DCA score от IL-6

Для оценки зависимости критериев активности воспалительных заболеваний кишечника от интерлейкина-6 мы применили метод линейной регрессии.

Статистически значимые регрессионные модели были построены с показателями морфологической активности (IBD-DCA), скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и фекального кальпротектина (результаты в Таблице 23).

Таблица 23 – Анализ зависимости IBD-DCA, СОЭ, СРБ, ФК в зависимости от IL-6

	B	Стд. ошибка	t	p	r_{xy}	R^2
IBD-DCA	2,083	0,507	4,108	<0,001	0,540	29,2%
СОЭ	9,691	1,863	5,201	<0,001	0,630	39,7%
СРБ	2,810	0,610	4,604	<0,001	0,584	34,1%
ФК	621,873	127,650	4,872	<0,001	0,825	68,1%

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При изменении категории IL-6 на повышение, следует ожидать увеличение IBD-DCA score на 2,083, СОЭ на 9,691 мм/час, СРБ на 2,810 мг/л и ФК на 621,873 мкг/г. Полученные коэффициенты корреляции >5 что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока, а для ФК >7 , что отражает высокую тесноту связи. Модели были статистически значимыми ($p < 0,001$) и объясняли значительную часть наблюдаемой дисперсии анализируемых показателей. Качество модели было наивысшим для ФК (Рисунок 28).

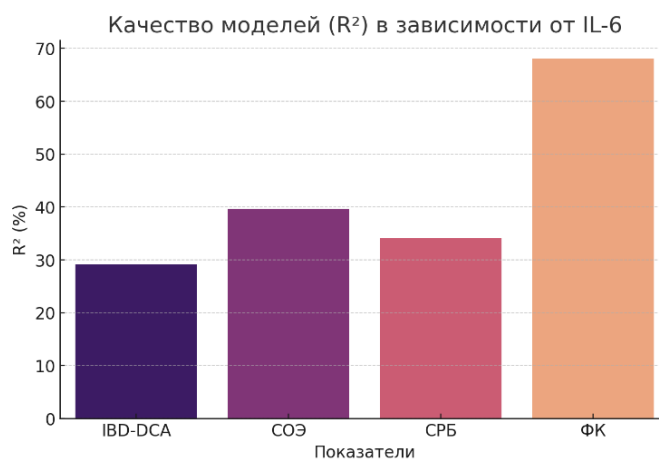


Рисунок 28 – Сравнение предсказательной силы IL-6 для IBD-DCA, СОЭ, СРБ, ФК на основании значения коэффициента детерминации (R^2) для линейных регрессионных моделей

Математическая модель определения прогностической ценности интерлейкина-6

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами были разработаны математические прогностические модели для определения вероятности изменения уровней клинической и эндоскопической активности по индексам PCDAI/PUCAI, SES-CD/UCEIS в зависимости от IL-6. Полученные регрессионные модели с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемых при включении предикторов по сравнению с моделями без предикторов являются статистически значимыми ($p < 0,001$) (результаты в Таблице 24) [235].

Таблица 24 – Характеристики связи IL-6 с шансами изменения PCDAI/PUCAI, SES-CD/UCEIS

Предикторы	Unadjusted		Adjusted		Псевдо-R ² Найджелкерка
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p	
PCDAI/PUCAI	0,583; 0,417 – 0,813	0,001	0,583; 0,417 – 0,813	0,001	53,3%.
SES-CD/UCEIS	0,746; 0,572 – 0,972	0,030*	0,746; 0,572 – 0,972	0,030*	25,7%

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Учитывая полученные данные, была установлена прямая связь между повышением уровня IL-6 и клинической и эндоскопической активностью заболевания. При увеличении IL-6 на 1 шансы на низкую активность уменьшались в 1,717 раза для PCDAI/PUCAI и в 1,341 раза для SES-CD/UCEIS. Исходя из коэффициента детерминации псевдо R² Найджелкерка, в модели учтено 53,3% факторов, оказывающих влияние на вероятность клинической активности PCDAI/PUCAI и 25,7% факторов для SES-CD/UCEIS [15].

Была оценена дискриминационная способность полученных моделей (Таблица 25). Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором PCDAI/PUCAI (AUC = 0,880; 95% ДИ: 0,767 – 0,993, $p < 0,001$).

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором SES-CD/UCEIS (AUC = 0,739; 95% ДИ: 0,561 – 0,918, $p = 0,016$) [235].

Таблица 25 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р

Показатель	Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
PCDAI/PUCAI	0,377	88,9	68,0	73,5	86,0
SES-CD/UCEIS	0,245	91,7	54,8	67,0	86,8

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Пороговое значение функции Р составило 0,377 для PCDAI/PUCAI и 0,245 для SES-CD/UCEIS, соответственно, при значениях Р выше данной величины или равном ей прогнозировалась низкая активность по индексу PCDAI/PUCAI и ремиссия по шкалам SES-CD/UCEIS. При данном пороговом значении чувствительность прогностических моделей составила 88,9% и 91,7%, специфичность – 68,0% и 54,8% для клинической и эндоскопической активности соответственно [15]. Для иллюстрации дискриминационной способности полученных регрессионных моделей с помощью ROC-анализа были получены следующие кривые (Рисунок 29).

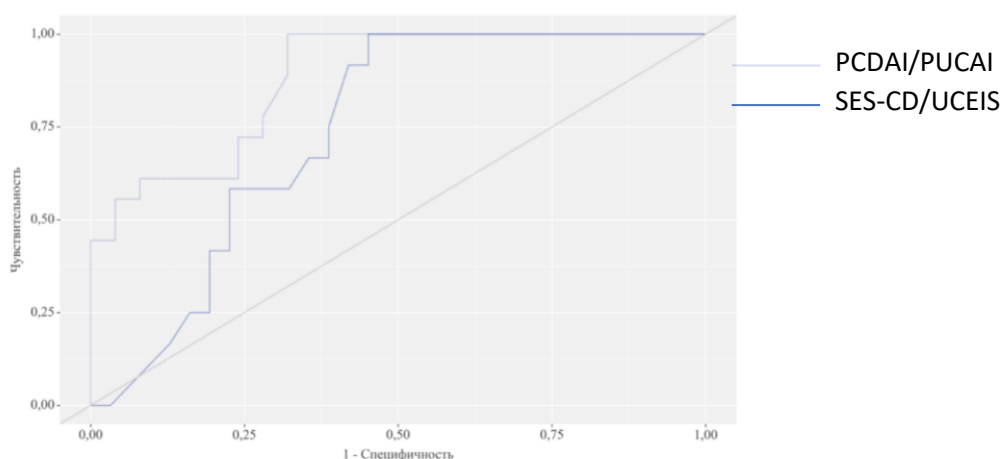


Рисунок 29 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании клинической (PCDAI/PUCAI) и эндоскопической (SES-CD/UCEIS) активности

ROC-анализ дискриминационной способности IL-6 в прогнозировании назначения и переключения биологической терапии

Мы оценили способен ли IL-6 прогнозировать назначение и переключение ГИБТ. В течение двухлетнего наблюдения биологическая терапия была назначена 17 (39,5%) пациентам и 6 (14,0%) из них было проведено переключение на вторую линию терапии. В результате проведенного ROC-анализа уровень IL-6 был статистически значимым предиктором как назначения ($AUC = 0,950$; 95% ДИ: 0,875 – 1,000, $p < 0,001$), так и переключения ($AUC = 0,932$; 95% ДИ: 0,790 – 1,000, $p < 0,001$) биологической терапии (Рисунок 30).

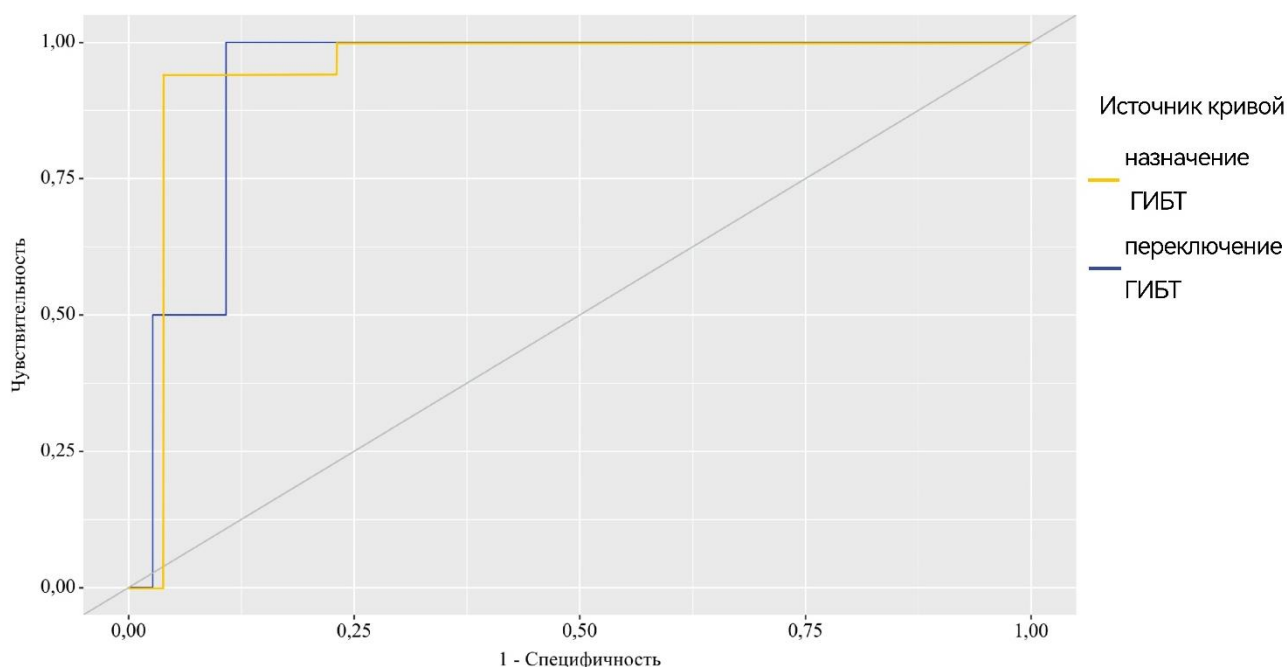


Рисунок 30 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность IL-6 при прогнозировании назначения и переключения ГИБТ

Пороговым значением IL-6, после которого можно было ожидать назначение ГИБТ в течение 2ух лет составило 8,40 пг/мл. Ожидать переключение ГИБТ в течение 2ух лет можно при уровне IL-6 выше 12,70 пг/мл. Чувствительность и специфичность представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – ROC-анализ дискриминационной способности IL-6 в прогнозировании назначения и переключения ГИБТ

	Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
Назначение ГИБТ	8,40	94,1	96,2	94,1	96,2
Переключение ГИБТ	12,70	66,7	89,2	50,0	94,3
Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).					

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что IL-6 является значимым биомаркером активности ВЗК, обладающим высокой прогностической ценностью. Его уровни коррелируют с ключевыми показателями воспаления, такими как ФК, СОЭ и СРБ, а также с клинической и эндоскопической активностью, что делает его перспективным инструментом для мониторинга заболевания. Особый интерес представляют данные о прогностической ценности IL-6 в отношении назначения и переключения биологической терапии (ГИБТ). Уровень IL-6 $>8,40$ предсказывал назначение ГИБТ (чувствительность 94,1% и специфичность 96,2%), а уровень $> 12,70$ – переключение на вторую линию терапии (чувствительность 66,7%, специфичность 89,2%). Таким образом, исследование подтверждает, что IL-6 является перспективным биомаркером для оценки активности ВЗК, прогнозирования течения заболевания и оптимизации терапевтических стратегий. Его включение в клиническую практику может способствовать более точному мониторингу и персонализированному подходу к лечению пациентов с ВЗК. Однако для внедрения этих результатов необходимы дальнейшие исследования с большими выборками и длительным периодом наблюдения [15].

3.7. Клинический случай №1

Пациент мальчик М., 12 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение УДКБ КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ПМГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на частый

жидкий стул до 3 раз в сутки, периодически отмечает примеси крови в стуле, умеренные боли в животе, преимущественно в левой подвздошной области, слабость, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад, после перенесенной SARS-Cov-2 инфекции появились жалобы на частый жидкий стул до 6-8 раз в сутки, 1-2 раза в неделю отмечал примеси крови в стуле, умеренные боли в животе, настоящие жалобы появились и постепенно нарастали. Повышения температуры тела не наблюдалось. В семейном анамнезе без особенностей. Спустя месяц от появления симптомов обратились в клинику по месту жительства. В ходе проведенного обследования был верифицирован язвенный колит, левосторонний, умеренной активности (PUCAI 35 баллов). Назначен месалазин 60 мг/кг/сутки. Через 2 недели была отмечена умеренная положительная динамика в виде снижения клинической активности до 25 баллов по PUCAI, снижении лабораторной активности.

В течение последнего месяца вновь появились жалобы на жидкий стул до 3 раз в сутки, периодически отмечает примеси крови в стуле в большинстве дефекаций, выраженные боли в животе, преимущественно в левой подвздошной области, слабость, снижение аппетита, снижение физической активности.

Объективно:

Кожа бледная, нормальной влажности. Видимые слизистые без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот доступен глубокой пальпации, несколько вздут, болезненный в левой подвздошной области. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание не затруднено. Стул (со слов) ежедневный, до 3ех раз в сутки, не оформленный, с примесями крови. Периаанальная область осмотрена, без патологии. Клиническая активность 45 по PUCAI.

Лабораторно при поступлении:

В общем анализе крови выявлена умеренная анемия (HGB – 113 г/л), незначительный тромбоцитоз (PLT – 350×10^9 /л), умеренный лейкоцитоз (WBC –

11,2×10⁹/л), нейтрофилез (NEU – 8,3×10⁹/л), лимфопения (LYM – 1,8 ×10⁹/л), MON 0,9 ×10⁹/л, значительное повышение СОЭ – 39 мм/час.

Расчётные индексы: NMR – 9,2, LMR – 2,0, SPI – 1 740.

В биохимическом анализе крови обнаруживается повышение СРБ – 38 мг/л, гипоальбуминемия (альбумин – 34 г/л), умеренная гипопропротеинемия (общий белок – 63 г/л), АЛТ 14,3 Ед/л, АСТ 15,7 Ед/л, креатинин – 51 мкмоль/л.

Отмечено значительное повышение фекального кальпротектина – 1250 мкг/г.

Полученные лабораторные данные были введены в разработанную модель машинного обучения на основании методики случайного леса, обученной на данных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, на основании модели вероятность высокой эндоскопической и морфологической активности была оценена как высокая.

Прогноз модели подтвердился при эндоскопическом исследовании. При колоноскопии выявлен эрозивно-язвенный проктосигмоидит UCEIS - 7 (3-2-2) (Рисунок 31). При морфологической оценке 5 по шкале IBD-DCA score.

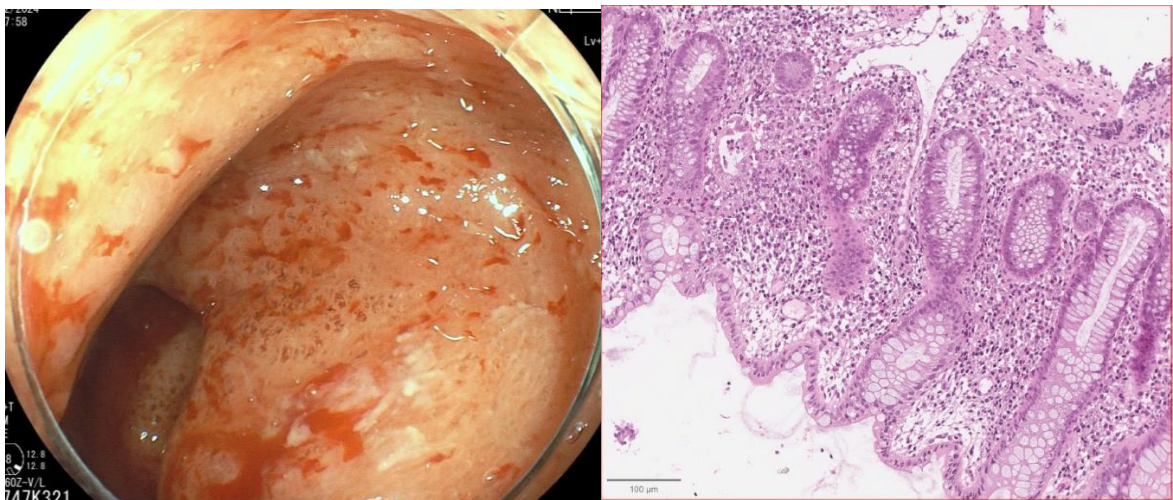


Рисунок 31 – Результаты колоноскопии и биопсии мальчик М., 12 лет

Инструментальные методы обследования:

1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: эхопризнаки умеренных структурных изменений стенок кишки левых отделов.
2. Эзофагогастродуоденоскопия: Катаральный рефлюкс-эзофагит.

Назначен курс глюкокортикостероидов преднизолон (из расчета 1 мг/кг/сутки) 40 мг/сут и далее со снижением по схеме, продолжена терапия месалазином (из расчета 60 мг/кг/сут) 3 г/сут. Через 2 недели отмечена выраженная положительная клинико-лабораторная динамика: PUSAI снизился до 25, СОЭ до 17 мм/час, СРБ до 7 мг/л, NMR до 6,8, SII до 835, фекальный кальпротектин до 840. LMR повысился до 3,4. Используя алгоритм оценки ответа на терапию при воспалительных заболеваниях кишечника у детей (Рисунок 46), было принято решение о продолжении назначенной терапии с контролем через 3 месяца.

В дальнейшем, при наблюдении за пациентом в течение года наблюдалась стойкая клинико-лабораторная ремиссия.

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЯМ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Для оценки предикторов назначения ГИБТ в точке 0 (дебюте заболевания) мы разделили пациентов на 2 группы. 102 ребенка, которые за время наблюдения не получали биологическую терапию (не получали ГИБТ) и 91 пациент, которые получали (получали ГИБТ) [139]. Демографические особенности этих групп отражены в Таблице 27.

Таблица 27 – Демографическая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от получения биологической терапии

Показатели		Группы		p
		не получали ГИБТ (n=102)	получали ГИБТ (n=91)	
Нозология, абс. (%)	БК	51 (50,0%)	68 (74,7%)	<0,001*
	ЯК	51 (50,0%)	23 (25,3%)	
Пол, абс. (%)	мужской	56 (54,9%)	56 (61,5%)	0,351
	женский	46 (45,1%)	35 (38,5%)	
Возраст на момент исследования, Ме [IQR]		13,00 [8,25; 16,00]	16,00 [12,00; 17,00]	<0,001*
Возраст дебюта, Ме [IQR]		10,00 [6,00; 13,00]	11,00 [8,50; 13,50]	0,119
Стаж заболевания, Ме [IQR]		2,00 [1,00; 3,75]	3,00 [1,00; 6,00]	0,002*
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).				

Биологическая терапия чаще назначалась при болезни Крона (p <0,001). Шансы получения ГИБТ в группе язвенного колита были ниже в 2,957 раза, по сравнению с болезнью Крона, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,338; 95% ДИ: 0,183 – 0,624) [236]. Возраст на момент исследования и стаж заболевания были значимо ниже у пациентов, которые не получали биологическую терапию (p <0,001 и p=0,002). Возраст дебюта значимо не различался между

группами и составил 10,00 [6,00; 13,00] для тех, кто не получали ГИБТ и 11,00 [8,50; 13,50] для получавших биологическую терапию.

В Таблице 28 представлены клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические факторы, которые статистически значимо влияли на назначение биологической терапии. Триггерные факторы (прием антибактериальных препаратов, перенесенные кишечные инфекции, перенесенный SARS-Cov-2, психоэмоциональный стресс), наследственность, протяженность поражения по парижской классификации, наличие внекишечных проявлений, SDS роста и ИМТ, а также клиника в дебюте (наличие боли в животе, крови в стуле, изменение частоты и консистенции стула, лихорадка, потеря массы тела) не были статистически значимыми факторами назначения биологической терапии. Среди лабораторных маркеров нейтрофильно-моноцитарный, С-реактивный белок и фекальный кальпротектин были выше в группе назначения ГИБТ, а лейкоцитарно-моноцитарный ниже, но статистически значимой разницы выявлено не было. Стенозирующая форма встречалась чаще в группе назначения биологической терапии, а пенетрирующая только в этой группе ($p < 0,001$). Связь формы болезни Крона и назначения ГИБТ была средней (V Крамера = 0,3). Прианальные проявления были выявлены только у пациентов, которые будут получать биологическую терапию ($p < 0,001$). Аутоиммунное заболевание в дебюте чаще встречалось в группе назначения биологических препаратов (29 (31,9%) против 19 (18,6%) $p=0,034$), шансы на биологическую терапию при сопутствующем аутоиммунном заболевании были выше в 2,043 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,050 – 3,975) [236]. У пациентов, не получающих биологическую терапию суставного синдрома либо не было 71 (69,6%), либо преобладали артралгии 17 (16,7%), а у пациентов получающих ГИБТ у 9 (9,9%) наблюдались артралгии и аксиальное поражение, у 28 (30,8%) артрит суставов конечностей ($p < 0,001$), связь была средней (V Крамера = 0,33). При оценке клинической активности в группе без биологической терапии преобладала низкая и умеренная активность в дебюте 31 (30,4%) и 59 (57,8%), а в группе ГИБТ умеренная и высокая 49 (53,8%) и 27 (29,7%) соответственно ($p=0,003$). Для

эндоскопической активности прослеживалась аналогичная динамика, высокая активность наблюдалась у 12 (11,8%) без ГИБТ против 25 (27,5%), кому ГИБТ будет назначена ($p=0,002$). Шансы назначения ГИБТ при повышении скорости оседания эритроцита в дебюте были выше в 2,587 раза, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СОЭ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,374 – 4,872). При расчете абсолютных показателей не было выявлено определенного порогового значения С-реактивного белка, предсказывающего назначение биологической терапии, при этом при повышении СРБ выше референсных значений, шансы назначения ГИБТ были выше в 1,848 раза (95% ДИ: 1,023 – 3,340). Альбумин был значимо ниже в группе назначения ГИБТ (68 (42,2%) против 23 (71,9%) $p=0,002$), при его снижении шансы назначения биологической терапии были выше в 3,495 раза (95% ДИ: 1,522 – 8,029). Мы также проанализировали связь использования глюкокортикостероидов в дебюте с назначением ГИБТ, так, при наличии курса ГКС в дебюте, шансы назначения биологических препаратов увеличивались в 12,639 раза (95% ДИ: 5,948 – 26,854; $p < 0,001$).

Таблица 28 – Клинико-лабораторная, эндоскопическая и морфологическая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от получения биологической терапии

Показатели	Категории	Назначение ГИБТ		p
		не получали ГИБТ (n=102)	получали ГИБТ (n=91)	
Форма болезни Крона, абс. (%)	B1	91 (89,2%)	59 (64,8%)	<0,001*
	B2	11 (10,8%)	28 (30,8%)	
	B3	0 (0,0%)	4 (4,4%)	
Перианальные проявления, абс. (%)	нет	102 (100,0%)	82 (90,1%)	0,014*
	свищ	0 (0,0%)	4 (4,4%)	
	парапроктит	0 (0,0%)	2 (2,2%)	
	хроническая анальная трещина	0 (0,0%)	3 (3,3%)	
АИЗ до дебюта, абс. (%)	нет	83 (81,4%)	62 (68,1%)	0,034*
	да	19 (18,6%)	29 (31,9%)	

Продолжение Таблицы 28

вариант суставного синдрома, абс. (%)	нет	71 (69,6%)	44 (48,4%)	<0,001*
	артралгии	17 (16,7%)	9 (9,9%)	
	артрит суставов конечностей	12 (11,8%)	28 (30,8%)	
	аксиальное поражение	1 (1,0%)	9 (9,9%)	
	сочетанное поражение	1 (1,0%)	1 (1,1%)	
PCDAI/PUCAI, абс. (%)	низкая активность	31 (30,4%)	15 (16,5%)	0,003*
	умеренная активность	59 (57,8%)	49 (53,8%)	
	высокая активность	12 (11,8%)	27 (29,7%)	
SES-CD/UCEIS, абс. (%)	минимальная активность	54 (52,9%)	28 (30,8%)	0,002*
	умеренная активность	36 (35,3%)	38 (41,8%)	
	высокая активность	12 (11,8%)	25 (27,5%)	
ГКС в дебюте, абс. (%)	нет	91 (89,2%)	36 (39,6%)	<0,001*
	да	11 (10,8%)	55 (60,4%)	
IBD-DCA score, Me [IQR]		3,00 [2,00; 4,00]	4,00 [3,00; 5,00]	<0,001*
SII, Me [IQR]		591,50 [472,30; 854,73]	977,50 [468,05; 2012,40]	<0,001*
СОЭ (мм/час), Me [IQR]		22,00 [9,25; 28,75]	26,00 [21,00; 30,00]	0,003*
СОЭ, абс. (%)	норма	43 (42,2%)	20 (22,0%)	0,003*
	повышение	59 (57,8%)	71 (78,0%)	
СРБ, абс. (%)	норма	46 (45,1%)	28 (30,8%)	0,041*
	повышение	56 (54,9%)	63 (69,2%)	
Альбумин, абс. (%)	норма	93 (91,2%)	68 (74,7%)	0,002*
	снижение	9 (8,8%)	23 (25,3%)	
ГКС в дебюте, абс. (%)	нет	91 (89,2%)	36 (39,6%)	<0,001*
	да	11 (10,8%)	55 (60,4%)	
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

ROC-анализ для определения дискриминационной способности различных показателей в отношении назначения генно-инженерной биологической терапии

Методом ROC-анализа были установлены пороговые значения возраста пациентов, стажа заболевания, степени морфологической активности, уровней системного иммуновоспалительного индекса и скорости оседания эритроцитов, при которых можно ожидать назначение биологической терапии. Пороговые значения представлены в Таблице 29.

Возраст на момент исследования и стаж заболевания были статистически значимым предикторами назначения биологической терапии ($p = 0,001$ и $p = 0,002$). Возраст пациента старше 15 лет предсказывал назначение ГИБТ с чувствительностью 59,3% и специфичностью 60,8%, а стаж более трех лет с чувствительностью 54,9% и специфичностью 63,7%. Морфологическая активность также являлась статистически значимым фактором риска ($p < 0,001$), при значении IBD-DCA score выше 4,00 можно ожидать назначение биологической терапии с чувствительностью и специфичностью 58,2% и 62,7%. SII единственный из лейкоцитарных индексов был статистически значимым предиктором назначения ГИБТ ($p < 0,001$), значение в точке cut-off составило 907,00, чувствительность и специфичность 52,7% и 78,4% соответственно. СОЭ также был значимым предиктором назначения биологической терапии, пороговым значением стало 23,00 с чувствительностью 68,1% и специфичностью 52,9% ($p = 0,003$) (Рисунок 32).

Таблица 29 – Анализ дискриминационной способности различных показателей относительно способности предсказания назначения ГИБТ

	cut-off	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	AUC (ДИ)	p
Возраст момент исследования	15,00	59,3	60,8	0,635 (0,557 – 0,714)	0,001
Стаж заболевания	3,00	54,9	63,7	0,622 (0,543 – 0,701)	0,002

Продолжение Таблицы 29

IBD-DCA score	4,00	58,2	62,7	0,642 (0,564 – 0,720)	<0,001
SII	907,00	52,7	78,4	0,653 (0,575 – 0,730)	<0,001
СОЭ	23,00	68,1	52,9	0,624 (0,545 – 0,703)	0,003
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).					

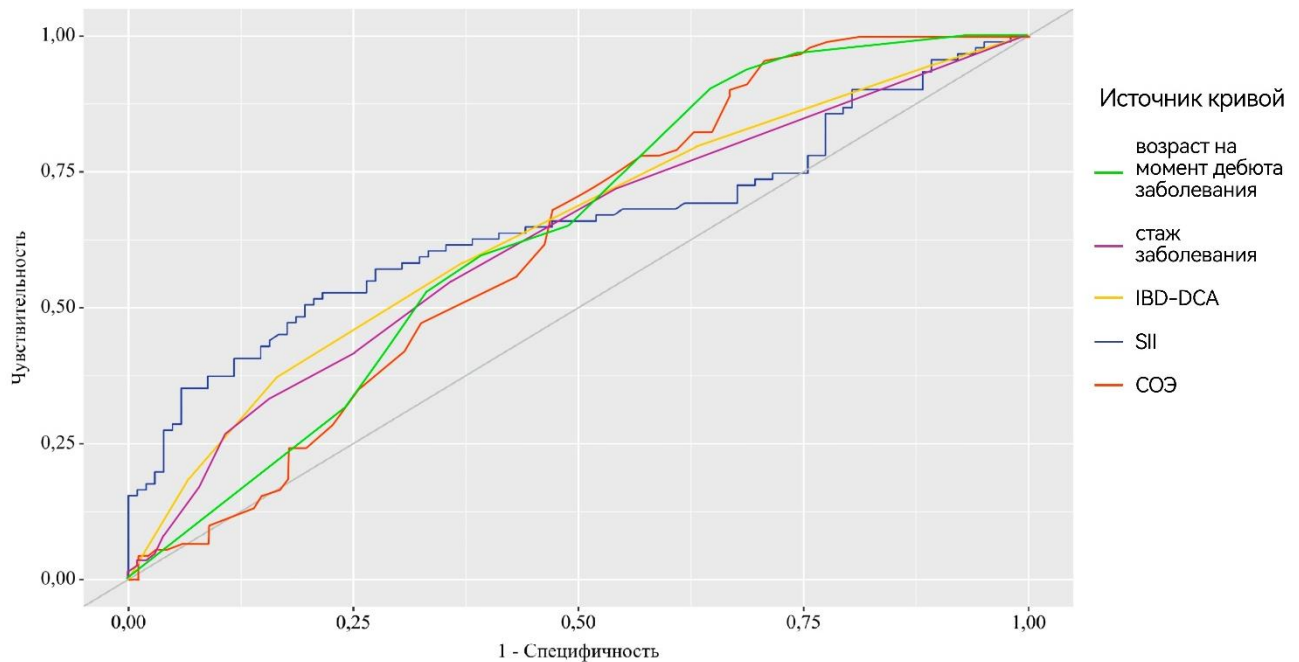


Рисунок 32 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность различных показателей относительно способности предсказания назначения ГИБТ

Математическая модель для определения вероятности назначения генно-инженерной биологической терапии

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности назначения ГИБТ в зависимости от демографических, клинических и инструментально-лабораторных показателей (Таблица 30, Рисунок 33). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением [118]:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -6,554 + 0,219X_{\text{возраст}} + 1,963X_{L2|E2} + 0,788X_{L3|E3} + 1,321X_{L4|E4} + 0,086X_{\text{артралгии}} + 2,130X_{\text{артрит суставов конечностей}} + 3,868X_{\text{аксиальное поражение}} - 3,117X_{\text{сочетанное поражение}} + 0,001X_{\text{СП}} + 0,070X_{\text{СОЭ}} - 0,033X_{\text{СРБ}} + 0,002X_{\text{ФК}} + 4,073X_{\text{да}}$$

где P – оценка вероятности ГИБТ, z – значение логистической функции, $X_{\text{возраст}}$ – возраст, $X_{L2|E2}$ – протяженность (0 – L1|E1, 1 – L2|E2), $X_{L3|E3}$ – протяженность (0 – L1|E1, 1 – L3|E3), $X_{L4|E4}$ – протяженность (0 – L1|E1, 1 – L4|E4), $X_{\text{артралгии}}$ – вариант суставного синдрома (0 – нет, 1 – артралгии), $X_{\text{артрит суставов конечностей}}$ – вариант суставного синдрома (0 – нет, 1 – артрит суставов конечностей), $X_{\text{аксиальное поражение}}$ – вариант суставного синдрома (0 – нет, 1 – аксиальное поражение), $X_{\text{сочетанное поражение}}$ – вариант суставного синдрома (0 – нет, 1 – сочетанное поражение), $X_{\text{СП}}$ – СП, $X_{\text{СОЭ}}$ – СОЭ (мм/час), $X_{\text{СРБ}}$ – СРБ (мг/л), $X_{\text{ФК}}$ – ФК (мкг/г), $X_{\text{да}}$ – ГКС в дебюте (0 – нет, 1 – да).

Полученная регрессионная модель, с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 64,7% [232].

При увеличении возраста на 1 шансы ГИБТ увеличивались в 1,245 раза. При оценке протяженности шансы ГИБТ увеличивались при наличии L2|E2 в 7,124 раза, при наличии L4|E4 в 3,747 раза. При оценке варианта суставного синдрома шансы ГИБТ увеличивались при наличии артрита суставов конечностей в 8,414 раза, при наличии аксиального поражения суставов в 47,842 раза. При анализе СП, СОЭ, СРБ, ФК шансы увеличивались, но не более чем в 1,072 раза.

Таблица 30 – Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления Назначение ГИБТ

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
возраст	1,179; 1,081 – 1,285	<0,001*	1,245; 1,079 – 1,436	0,003*
протяженность: L2 E2	1,659; 0,661 – 4,166	0,281	7,124; 1,606 – 31,563	0,010*
протяженность: L3 E3	1,461; 0,678 – 3,152	0,333	2,199; 0,665 – 7,272	0,197
протяженность: L4 E4	1,556; 0,696 – 3,476	0,281	3,747; 1,029 – 13,626	0,045*

Продолжение Таблицы 30

артралгии	0,854; 0,350 – 2,083	0,729	1,089; 0,312 – 3,808	0,893
артрит суставов конечностей	3,765; 1,737 – 8,166	0,001*	8,414; 2,762 – 25,636	<0,001*
аксиальное поражение	14,523; 1,779 – 118,629	0,013*	47,842; 4,200 – 545,117	0,002*
сочетанное поражение	1,614; 0,098 – 26,470	0,737	0,044; 0,000 – 305,821	0,490
СИ	1,001; 1,000 – 1,001	<0,001*	1,001; 1,000 – 1,002	0,024*
СОЭ	1,042; 1,015 – 1,069	0,002*	1,072; 1,019 – 1,129	0,008*
СРБ	1,003; 0,985 – 1,020	0,779	0,968; 0,937 – 0,999	0,046*
ФК	1,001; 1,000 – 1,001	0,076	0,998; 0,996 – 0,999	0,002*
ГКС в дебюте: да	12,639; 5,948 – 26,843	<0,001*	58,715; 12,910 – 267,201	<0,001*
Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).				

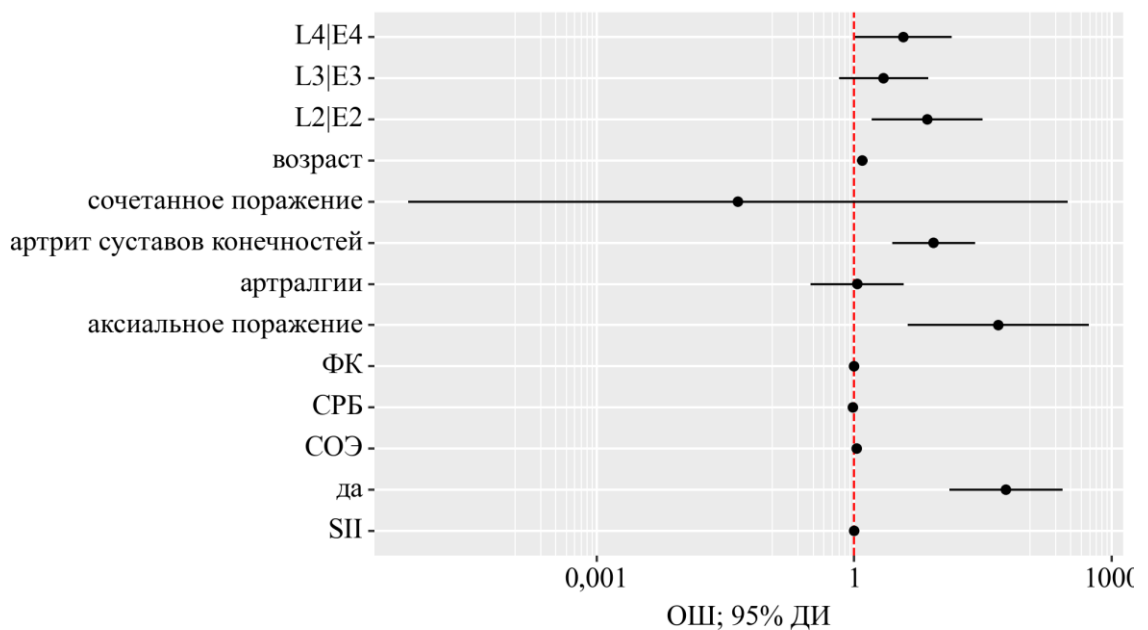


Рисунок 33 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов назначения ГИБТ

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 34).

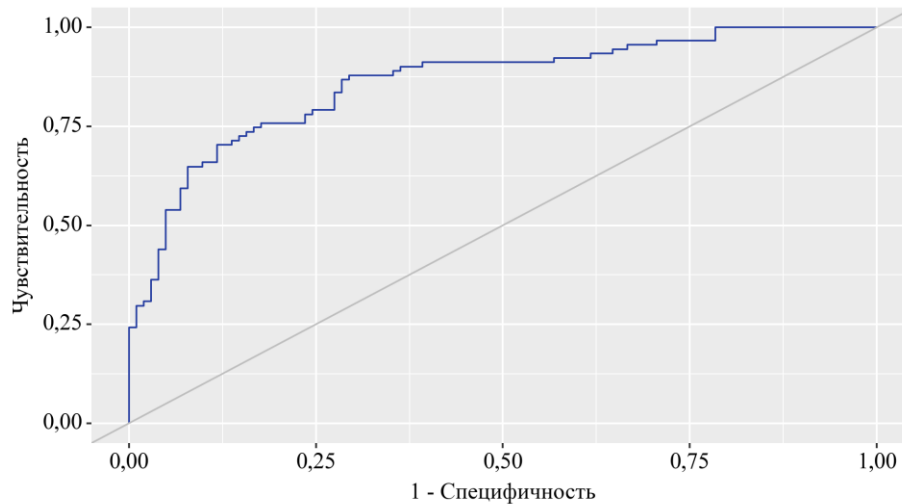


Рисунок 34 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании назначения ГИБТ

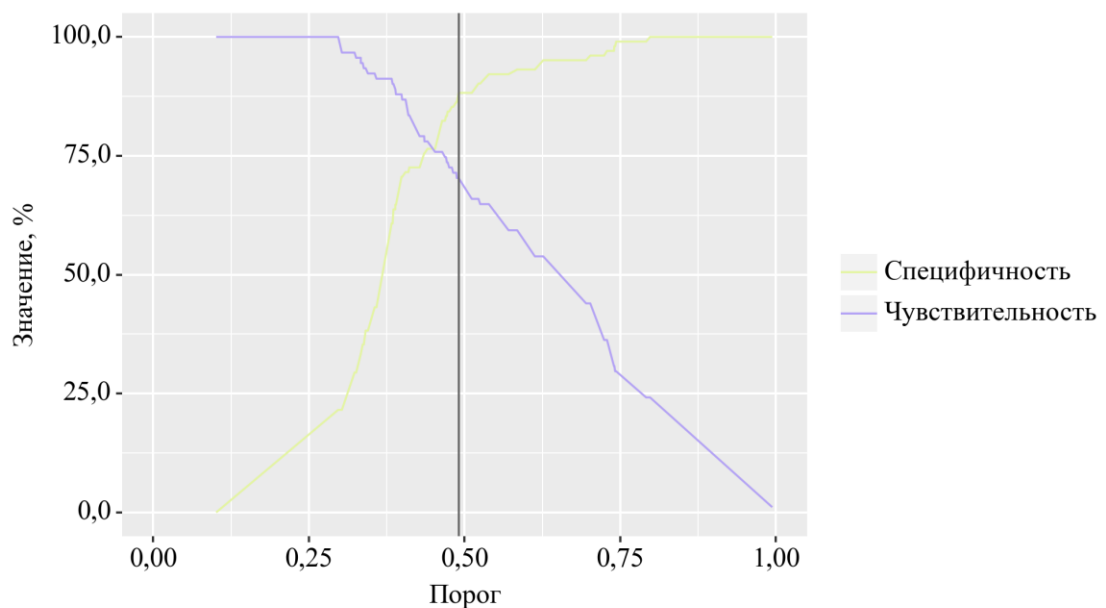


Рисунок 35 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности Назначение ГИБТ

Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором назначения ГИБТ ($AUC = 0,861$; 95% ДИ: $0,807 - 0,915$, $p < 0,001$) (Рисунок 35). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $0,491$. Назначение ГИБТ прогнозировалось при значении оценок вероятности P выше данной

величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 70,3% и 88,2%, соответственно [232, 235]. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 85,7%; прогностическая ценность ложного результата (NPV) – 74,8%.

Мы воспользовались данной моделью и применили к пациентам, которые в настоящий момент получают биологическую терапию. Вносились ретроспективные данные пациентов до назначения ГИБТ, в 70% случаев спрогнозированное назначение биологической терапии действительно было проведено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение ГИБТ у пациентов с ВЗК определяется комплексом факторов, включая нозологическую форму, клинико-лабораторные показатели активности заболевания, морфологические особенности и наличие сопутствующих аутоиммунных патологий. Разработанная прогностическая модель обладает высокой точностью и может служить инструментом для принятия клинических решений, способствуя оптимизации терапии и улучшению исходов у пациентов с ВЗК.

4.1. Клинический случай № 2

Девочка Д., 14 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение УДКБ КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ПМГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на боли в животе, боли в суставах, неоформленный стул до 2-х раз в сутки.

Из анамнеза известно, что девочка наблюдается с диагнозом Болезнь Крона 2,5 года, в настоящий момент получает азатиоприн 50 мг (из расчета 2 мг/кг/сут), в связи с жалобами на боли в животе, снижением уровня активности, появлением жалоб на боли в суставах поступает в отделение для коррекции терапии.

Объективно:

Кожа бледная, нормальной влажности. Видимые слизистые без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно во все

отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Суставы при осмотре без особенностей, движения в полном объеме. Живот доступен глубокой пальпации, несколько вздут, болезненный в левой подвздошной области. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание не затруднено. Стул (со слов) ежедневный, до 2-х раз в сутки, не оформленный. Периаанальная область осмотрена, без патологии. PCDAI 35 баллов.

Лабораторно при поступлении выявлена выраженная анемия (HGB – 95 г/л), умеренный тромбоцитоз (PLT – 389×10^9 /л), умеренный лейкоцитоз (WBC – $12,2 \times 10^9$ /л), NEU – $7,3 \times 10^9$ /л, лимфопения (LYM – $1,5 \times 10^9$ /л), MON $0,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 18 мм/ч, умеренно повышенный СРБ 12 мг/л, повышенный фекальный кальпротектин 650 мкг/г, альбумин по нижней границе нормы 36 г/л, IL-6 повышен 7,8 пг/мл. Расчетный индекс SII – 720.

Колоноскопия (Рисунок 36): множественные афтозные язвы в подвздошной и толстой кишке (L3), умеренное воспаление (SES-CD 15).

Патоморфологическое исследование: IBD-DCA score 3.

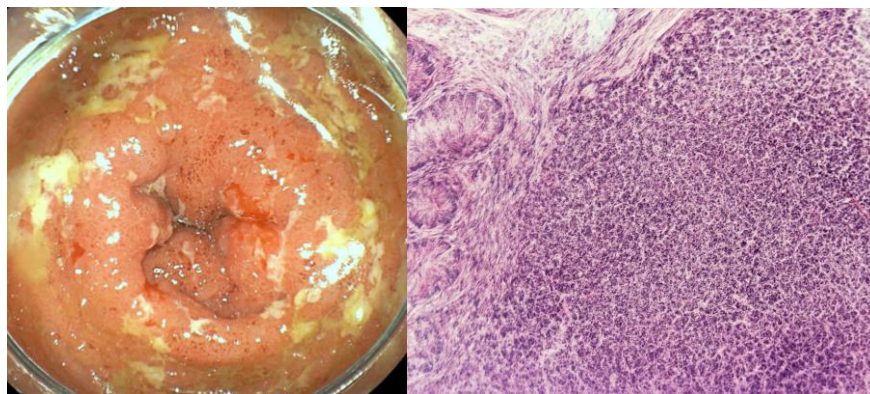


Рисунок 36 – Результаты колоноскопии и биопсии девочка Д., 14 лет

Была применена разработанная нами прогностическая модель для определения вероятности назначения биологической терапии:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -6,554 + 0,219X_{\text{возраст}} + 0,788X_{L3} + 0,086X_{\text{артралгии}} + 2,130X_{\text{артрит суставов конечностей}} + 3,868X_{\text{аксиальное поражение}} - 3,117X_{\text{сочетанное поражение}} + 0,001X_{SII} + 0,070X_{\text{СОЭ}} + 0,002X_{\text{ФК}} + 4,073X_{\text{да.}}$$

где P – оценка вероятности ГИБТ, z – значение логистической функции, $X_{\text{возраст}}$ – возраст, X_{L3} – протяженность (0 – L1, 1 – L3), $X_{\text{артралгии}}$ – артралгии (0 – нет, 1 – артралгии), $X_{\text{СП}}$ – СП, $X_{\text{СОЭ}}$ – СОЭ (мм/час), $X_{\text{ФК}}$ – ФК (мкг/г), $X_{\text{да}}$ – ГКС в дебюте (0 – нет, 1 – да).

Итоговый расчёт:

$$z = -6,554 + 0,219 \times 4 + 0,788 \times 1 + 0,086 \times 1 + 0,001 \times 720 + 0,070 \times 18 + 4,073 \times 1$$

$$z = -6,554 + 3,066 + 0,788 + 0,086 + 0,720 + 1,260 + 4,073 = 3,439$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-3.439}} \times 100\% \approx 96.9\%.$$

Таким образом, модель показывает высокую вероятность необходимости назначения биологической терапии.

Девочке был инициирован инфликсимаб из расчёта 5 мг/кг, по схеме 0-2-6 недель, с дальнейшей поддерживающей дозировкой 1 раз в 8 недель.

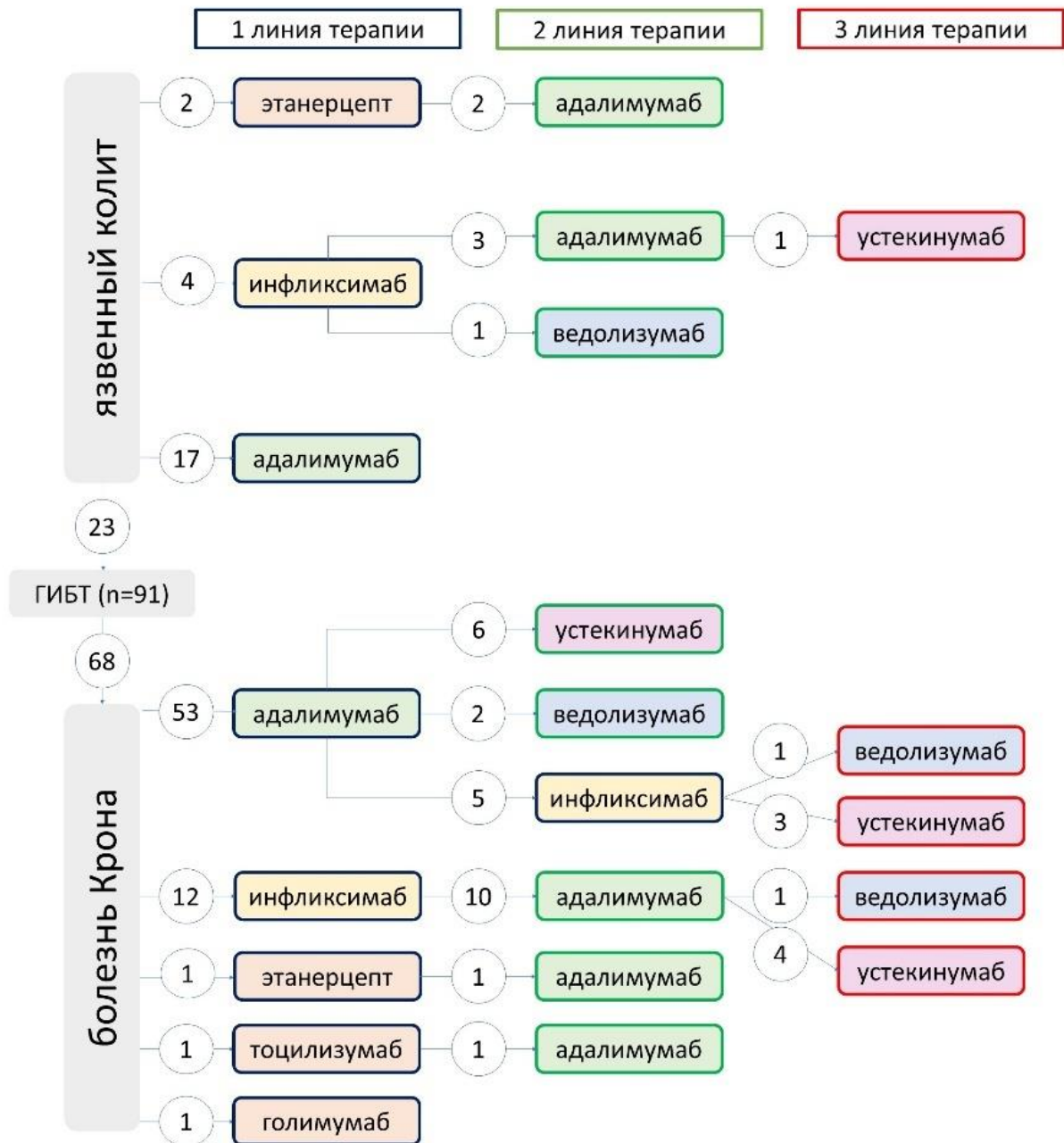
На второй неделе снизилась клиническая активность до 15 баллов по PCDAI, лабораторная активность в виде нормализации уровня тромбоцитов, лейкоцитов и СРБ, фекальный кальпротектин снизился до 200 мкг/г, СП снизился до 330. При контрольной колоноскопии через 6 месяцев SES-CD 3.

ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

5.1. Предикторы переключения генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника

В нашем исследовании 91 пациент получал биологическую терапию, из них у 31 (34,1%) было переключение на 2-ю линию терапии и у 10 (10,9%) на 3-ю. Мы изучили стаж заболевания, длительность заболевания до инициации генно-инженерной биологической терапии, клинические особенности, включая внекишечные проявления, причины назначения генно-инженерной биологической терапии, для выявления факторов переключения генно-инженерной биологической терапии, а также выживаемость 1-й линии биологической терапии, критерии выбора препарата 2-й линии.

Структура переключения генно-инженерной биологической терапии отражена на Рисунке 37. Самым назначаемым препаратом в качестве первой линии терапии стал адалимумаб 17 (73,9%) при ЯК и 53 (77,9%) при болезни Крона, вторым по частоте ожидаемо стал инфликсимаб 4 (17,4%) при ЯК и 12 при БК (17,6%). Также при каждой нозологии встречалось назначение биологических препаратов ревматологического профиля в связи с течением ЮИА до верификации ВЗК, при ЯК этанерцепт 2 (8,7%), при БК этанерцепт 1(1,5%), тоцилизумаб 1(1,5%), голимумаб 1 (1,5%). Все они, кроме голимумаба, были заменены на адалимумаб после верификации диагноза.



Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, цифры – количество человек, которые перешли на этот препарат

Рисунок 37 – Структура переключения генно-инженерной биологической терапии

Длительность терапии в группе без переключения составила 9,50 (3,75; 22,50) месяцев, что было значимо ниже, чем в группе переключений 18,00 (11,00; 30,00) месяцев ($p=0,007$).

Анализ зависимости длительности биологической терапии 1-й линии от причины переключения не показал статистически значимых различий, результаты представлена в Таблице 31 и на Рисунке 38.

Таблица 31 – Длительность терапии в зависимости от причины переключения генно-инженерной биологической терапии

Причина переключения	Выживаемость ГИБТ 1 (месяца)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
вторичная неэффективность (n=23)	18,00	8,00 – 26,50	0,057
организационные особенности (n=4)	15,50	14,50 – 18,00	
верификация диагноза (n=4)	54,00	41,25 – 78,00	

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

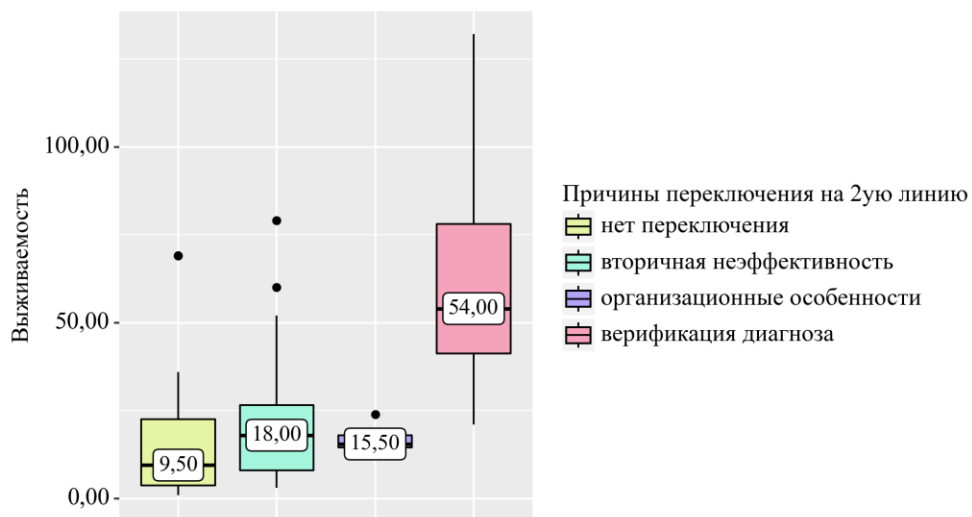


Рисунок 38 – Длительность терапии в зависимости от причины переключения генно-инженерной биологической терапии

Переключение биологической терапии несколько чаще встречалось при болезни Крона, чем при язвенном колите 17 (36,8%) пациентов против 6 (26%), но разница не была статистически значимой. Возраст дебюта был значимо ниже при наличии переключения (9,00 [7,00; 12,00] против 12,00 [10,00; 14,00], p=0,013), а стаж заболевания был закономерно дольше для пациентов с переключением (5,00 [3,00; 7,00] против 2,00 [1,00; 4,00], p < 0,001). Пол, триггерный фактор, наличие аутоиммунного заболевания до дебюта ВЗК, вариант суставного синдрома,

наличие ГКС в дебюте – не было значимым предиктором переключения биологической терапии (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение клинических особенностей при наличии или отсутствии переключения биологической терапии

Показатели	Категории	Переключение ГИБТ, абс. (%)		p
		Нет (n=60)	Да (n=31)	
Нозология,	БК	43 (71,7%)	25 (80,6%)	0,449
	ЯК	17 (28,3%)	6 (19,4%)	
пол	мужской	36 (60,0%)	20 (64,5%)	0,675
	женский	24 (40,0%)	11 (35,5%)	
триггер	не установлен	50 (83,3%)	21 (67,7%)	0,209
	прием антибактериальных препаратов	2 (3,3%)	1 (3,2%)	
	перенесенные кишечные инфекции	7 (11,7%)	5 (16,1%)	
	перенесенный SARS-Cov-2	1 (1,7%)	3 (9,7%)	
	психоэмоциональный стресс	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
Наследственность	нет	58 (96,7%)	26 (83,9%)	0,043*
	да	2 (3,3%)	5 (16,1%)	
Протяженность	L1 E1	15 (25,0%)	3 (9,7%)	0,008*
	L2 E2	14 (23,3%)	2 (6,5%)	
	L3 E3	14 (23,3%)	17 (54,8%)	
	L4 E4	17 (28,3%)	9 (29,0%)	
форма	B1 S0	45 (75,0%)	14 (45,2%)	0,002*
	B2 S1	15 (25,0%)	13 (41,9%)	
	B3	0 (0,0%)	4 (12,9%)	
АИЗ до дебюта	нет	37 (61,7%)	25 (80,6%)	0,096
	да	23 (38,3%)	6 (19,4%)	
ВКП	нет	28 (46,7%)	8 (25,8%)	<0,001*
	суставной синдром	27 (45,0%)	11 (35,5%)	
	псориаз	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
	васкулит	2 (3,3%)	0 (0,0%)	
	ПСХ	2 (3,3%)	1 (3,2%)	
	несколько ВКП	0 (0,0%)	11 (35,5%)	
вариант суставного синдрома	нет	33 (55,0%)	11 (35,5%)	0,314
	артралгии	4 (6,7%)	5 (16,1%)	
	артрит суставов конечностей	17 (28,3%)	11 (35,5%)	
	аксиальное поражение	5 (8,3%)	4 (12,9%)	
	сочетанное поражение	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
PCDAI/PUCAI	низкая активность	10 (16,7%)	5 (16,1%)	0,560
	умеренная активность	35 (58,3%)	15 (48,4%)	
	высокая активность	15 (25,0%)	11 (35,5%)	
SES-CD/UCEIS	минимальная активность	18 (30,0%)	10 (32,3%)	0,134
	умеренная активность	29 (48,3%)	9 (29,0%)	
	высокая активность	13 (21,7%)	12 (38,7%)	

Продолжение Таблицы 32

SDS роста	SDS (-2+2)	55 (91,7%)	28 (90,3%)	0,683
	SDS (<-2)	4 (6,7%)	3 (9,7%)	
	SDS (> +2)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
SDS ИМТ	SDS (-2+2)	50 (83,3%)	27 (87,1%)	0,626
	SDS < -2	4 (6,7%)	1 (3,2%)	
	SDS < -3	4 (6,7%)	3 (9,7%)	
	SDS > +2	2 (3,3%)	0 (0,0%)	
Боль в животе	нет	16 (26,7%)	14 (45,2%)	0,075
	да	44 (73,3%)	17 (54,8%)	
Изменение частоты и консистенции стула	нет	23 (38,3%)	16 (51,6%)	0,389
	диарея	36 (60,0%)	14 (45,2%)	
	запор	1 (1,7%)	1 (3,2%)	
Кровь в стуле	нет	32 (53,3%)	11 (35,5%)	0,106
	да	28 (46,7%)	20 (64,5%)	
Другие симптомы	нет	18 (30,0%)	16 (51,6%)	0,054
	потеря массы тела	10 (16,7%)	4 (12,9%)	
	повышение температуры тела	7 (11,7%)	6 (19,4%)	
	ВКП	25 (41,7%)	5 (16,1%)	
Перианальные проявления	нет	56 (93,3%)	26 (83,9%)	0,094
	свищ	3 (5,0%)	1 (3,2%)	
	парапроктит	1 (1,7%)	1 (3,2%)	
	хроническая анальная трещина	0 (0,0%)	3 (9,7%)	
ГКС в дебюте	нет	25 (41,7%)	11 (35,5%)	0,568
	да	35 (58,3%)	20 (64,5%)	
Причины назначения ГИБТ	стероидзависимость	12 (20,0%)	8 (25,8%)	0,005*
	стероидрезистентность	19 (31,7%)	7 (22,6%)	
	ВКП	16 (26,7%)	5 (16,1%)	
	неблагоприятный фенотип (БК)	2 (3,3%)	9 (29,0%)	
	неэффективность БТ	11 (18,3%)	2 (6,5%)	
Интенсификация ГИБТ1	нет	47 (78,3%)	3 (9,7%)	<0,001*
	да	13 (21,7%)	28 (90,3%)	
Иммуносупрессивная терапия	нет	21 (35,0%)	10 (32,3%)	0,090
	азатиоприн	28 (46,7%)	20 (64,5%)	
	метотрексат	11 (18,3%)	1 (3,2%)	
ГИБТ 1	АДА	57 (95,0%)	13 (41,9%)	<0,001*
	ИНФ	2 (3,3%)	14 (45,2%)	
	ЭТА	0 (0,0%)	3 (9,7%)	
	ТОЦ	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
	ГОЛ	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
Пропуск введения в течение года	менее 15%	57 (95,0%)	13 (41,9%)	<0,001*
	более 15%	3 (5,0%)	18 (58,1%)	
Причины переключения на 2ую линию	нет переключения	60 (100,0%)	0 (0,0%)	<0,001*
	вторичная неэффективность	0 (0,0%)	23 (74,2%)	
	организационные особенности	0 (0,0%)	4 (12,9%)	
	верификация диагноза	0 (0,0%)	4 (12,9%)	
Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05).				

Отягощенный наследственный анамнез встречался чаще у пациентов с переключением биологической терапии 5 (16,1%) против 2 (3,3%) ($p=0,043$). Шансы переключения при отягощенной наследственности были выше в 5,577 раза, по сравнению с группой без отягощенного семейного анамнеза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,015 – 30,645) [236].

В группе переключения ГИБТ значимо преобладал распространенный язвенный колит и илеоколит при болезни Крона ($p=0,008$). У пациентов с язвенным колитом и переключением преобладало наличие тяжелой атаки в анамнезе у 2 (11,8%) пациентов против 1 (16,6%). При болезни Крона в группе переключения стенозирующая форма встречалась у 12 (38,7%) пациентов, пенетрирующая у 4 (12,9%) ($p=0,002$). Связь протяженности поражения и формы с наличием переключения была средней (V Крамера = 0,36 и 0,37 соответственно).

Была установлена относительно сильная связь (V Крамера = 0,53) между вариантом внекишечного проявления и наличием переключения биологического препарата (Рисунок 39). Так в группе без переключения преобладало отсутствие ВКП 28 (46,7%) или суставной синдром 27 (45,0%), а в группе с переключением наличие нескольких ВКП 11 (35,5%) и суставной синдром 11 (35,5%) ($p < 0,001$).

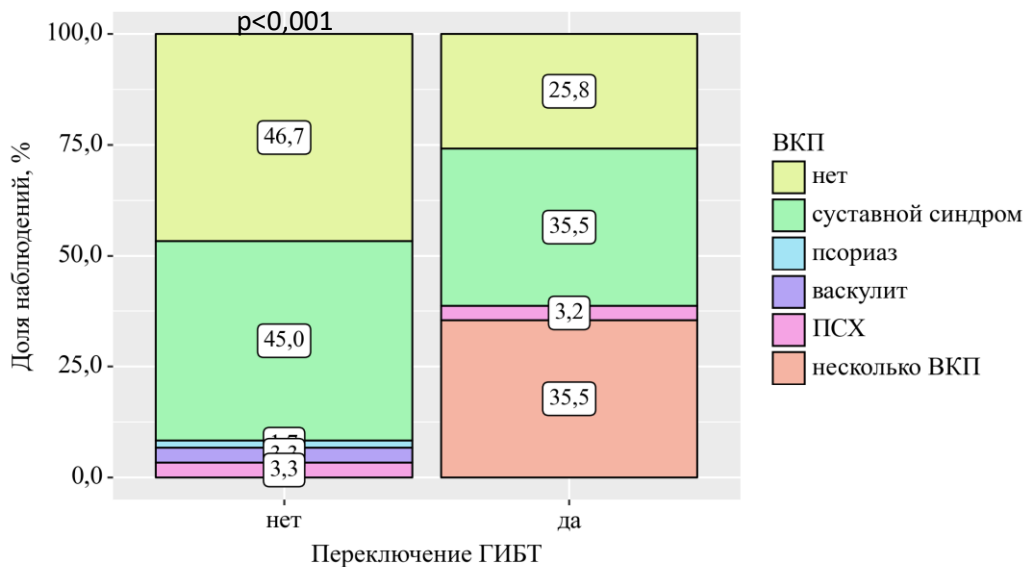


Рисунок 39 – Варианты внекишечных проявлений в зависимости от наличия переключения генно-инженерной биологической терапии

Значимым предиктором переключения стала интенсификация первой линии биологической терапии. Шансы переключения у пациентов с интенсификации 1-й линии ГИБТ были выше в 33,744 раза, по сравнению с пациентами без интенсификации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 8,838 – 128,835) [236].

Среди причин назначения ГИБТ в группе без интенсификации почти не встречался неблагоприятный фенотип болезни Крона (2 (3,3%) против 9 (29,0%)), но преобладала стероидрезистентность (19 (31,7%) против 7 (22,6%)) ($p=0,005$). Распределение остальных причин назначения биологической терапии представлено на Рисунке 40.

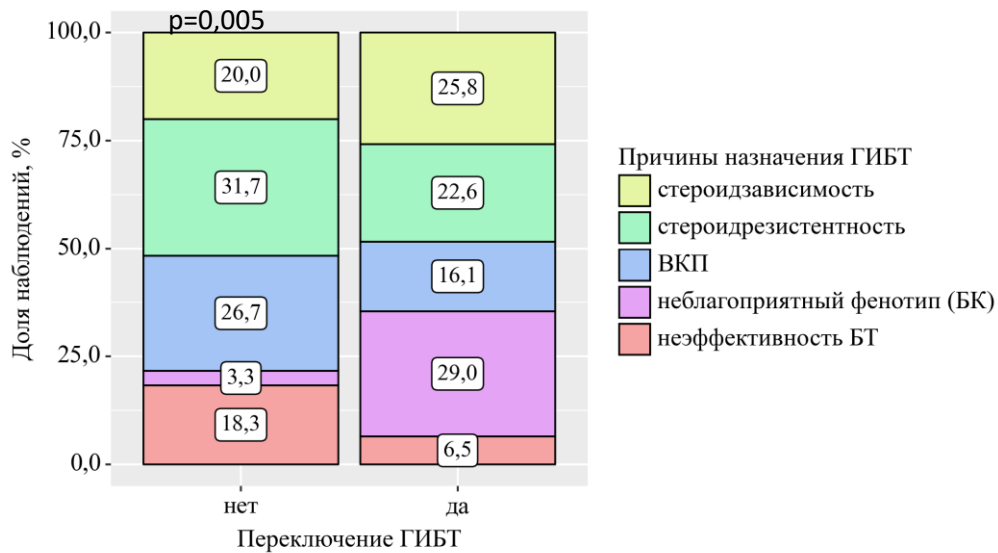


Рисунок 40 – Наличие переключения генно-инженерной биологической терапии в зависимости от причин ее назначения

Нарушение комплаенса в виде пропуска введения ГИБТ значимо увеличивало вероятность переключения, при пропуске введения препарата менее 15% в год были ниже в 26,308 раза, по сравнению с более частыми пропусками (ОШ = 0,038; 95% ДИ: 0,010 – 0,148).

Среди причин переключения у наших пациентов в 23 (74,2%) случаев встречались вторичная неэффективность ГИБТ. Первичная неэффективность, как и побочные эффекты не были установлены ни у одного человека. У 4 (12,9%)

причиной переключения послужили организационные особенности, во всех случаях это резкий отказ от введения инфликсимаба родителями пациентов в связи с инфузионной формой введения препарата. У 4 (12,9%) пациентов замена препарата произошла после верификации диагноза.

5.2. Выживаемость генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника

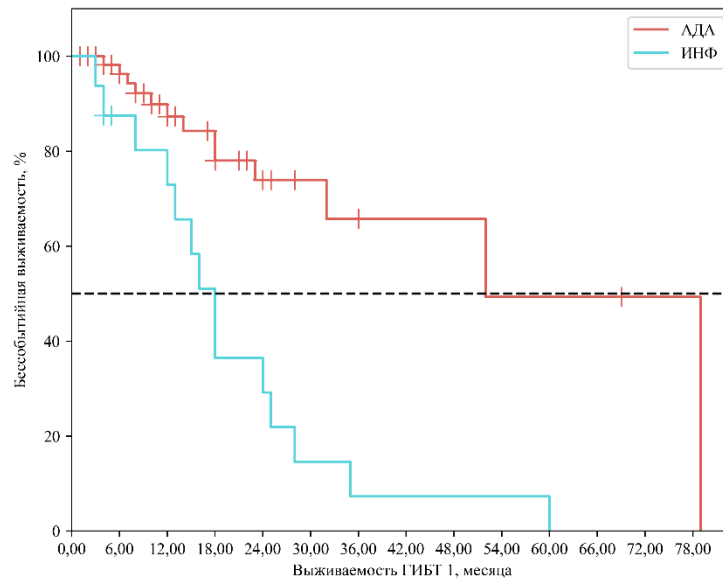
5.2.1. Выживаемость первой линии генно-инженерной биологической терапии

В этом разделе мы не оценивали выживаемость этанерцепта, тоцилизумаба и голимумаба, так как прекращение их приема было связано не с потерей ответа, а с верификацией диагноза с ювенильного идиопатического артрита на болезнь Крона или язвенный колит. При этом длительность приема данных препаратов составила 60,00 (132,00;48,00) месяцев для этанерцепта, тоцилизумаб получал 1 пациент в течение 21 месяца, а голимумаб 1 человек в течение 1 месяца.

При анализе выживаемости биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника адалимумаб продемонстрировал лучшее удержание на терапии чем инфликсимаб. Для адалимумаба достигнута медиана в 52 месяца, для инфликсимаба в 17 месяцев. Данные о выживаемости терапии представлены в Таблице 33 и на Рисунке 41.

Таблица 33 – Выживаемость первой линии генно-инженерной биологической терапии

Препарат	Выживаемость (мес)			Доверительный интервал 95% (мес)		
	25 процентиль	медиана	75 процентиль	25 процентиль	медиана	75 процентиль
Адалимумаб	79,00	52,00	23,00	52,00 – 79,00	32,00 – 79,00	12,00 – 79,00
Инфликсимаб	25,00	18,00	12,00	16,00 – 60,00	12,00 – 25,00	3,00 – 16,00



АДА															
Наблюдений	70	48	30	24	11	9	4	4	4	3	3	3	3	1	1
Цензурировано	0	20	34	37	49	51	55	55	55	55	55	55	55	57	57
Событий	0	2	6	9	10	10	11	11	11	12	12	12	12	12	12
ИНФ															
Наблюдений	16	12	10	5	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Событий	0	2	4	9	10	12	13	13	13	13	14	14	14	14	14

Рисунок 41 – Выживаемость первой линии генно-инженерной биологической терапии

Мы провели анализ влияния различных факторов на выживаемость первой линии ГИБТ с помощью метода регрессии Кокса, была получена следующая модель пропорциональных рисков (Таблица 34, Рисунок 42).

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(1,546 \times X_{\text{ГИБТ 1: ИНФ}} + 1,401 \times X_{\text{иммуносупрессивная терапия: азатиоприн}} - 14,445 \times X_{\text{иммуносупрессивная терапия: метотрексат}} + 0,518 \times X_{\text{протяженность: L2|E2}} + 2,990 \times X_{\text{протяженность: L3|E3}} + 2,585 \times X_{\text{протяженность: L4|E4}} + 2,128 \times X_{\text{перианальные проявления: свищ}} + 0,674 \times X_{\text{перианальные проявления: парапроктит}} + 3,289 \times X_{\text{перианальные проявления: хроническая анальная трещина}} + 4,088 \times X_{\text{пропуск введения: более 15\%}})$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый мгновенный риск да для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый мгновенный риск да для определенного срока t , $X_{\text{ГИБТ 1: ИНФ}}$ – ГИБТ 1: ИНФ, $X_{\text{иммуносупрессивная терапия: азатиоприн}}$ – иммуносупрессивная терапия: азатиоприн, $X_{\text{иммуносупрессивная терапия: метотрексат}}$ – иммуносупрессивная терапия: метотрексат, $X_{\text{протяженность: L2|E2}}$ – протяженность: L2|E2, $X_{\text{протяженность: L3|E3}}$ – протяженность: L3|E3, $X_{\text{протяженность: L4|E4}}$ – протяженность: L4|E4, $X_{\text{перианальные}}$

проявления: свищ – перианальные проявления: свищ, $X_{\text{перианальные проявления: парапроктит}}$ –
 перианальные проявления: парапроктит, $X_{\text{перианальные проявления: хроническая анальная трещина}}$ –
 перианальные проявления: хроническая анальная трещина, $X_{\text{пропуск введения: более 15\%}}$ –
 пропуск введения: более 15%

Таблица 34 – Изменения рисков переключения на 2-ю линию генно-инженерной биологической терапии в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
ГИБТ 1: ИНФ	4,274; 1,973 – 9,255	<0,001*	4,693; 1,426 – 15,447	0,011*
иммуносупрессивная терапия: азатиоприн	1,373; 0,596 – 3,166	0,457	4,057; 1,281 – 12,852	0,017*
иммуносупрессивная терапия: метотрексат	0,000; 0,000 – inf	0,995	0,000; 0,000 – inf	0,996
протяженность: L2 E2	4,554; 0,943 – 21,980	0,059	1,678; 0,286 – 9,858	0,566
протяженность: L3 E3	3,010; 0,637 – 14,217	0,164	19,882; 2,560 – 154,409	0,004*
протяженность: L4 E4	3,011; 0,648 – 14,004	0,160	13,258; 1,935 – 90,843	0,008*
перианальные проявления: свищ	1,439; 0,189 – 10,946	0,725	8,397; 0,693 – 101,718	0,095
перианальные проявления: парапроктит	0,631; 0,082 – 4,845	0,658	1,963; 0,201 – 19,203	0,562
перианальные проявления: хроническая анальная трещина	7,586; 2,020 – 28,493	0,003*	26,805; 3,851 – 186,563	<0,001*
пропуск введения: более 15%	19,629; 4,626 – 83,284	<0,001*	59,623; 7,793 – 456,137	<0,001*

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

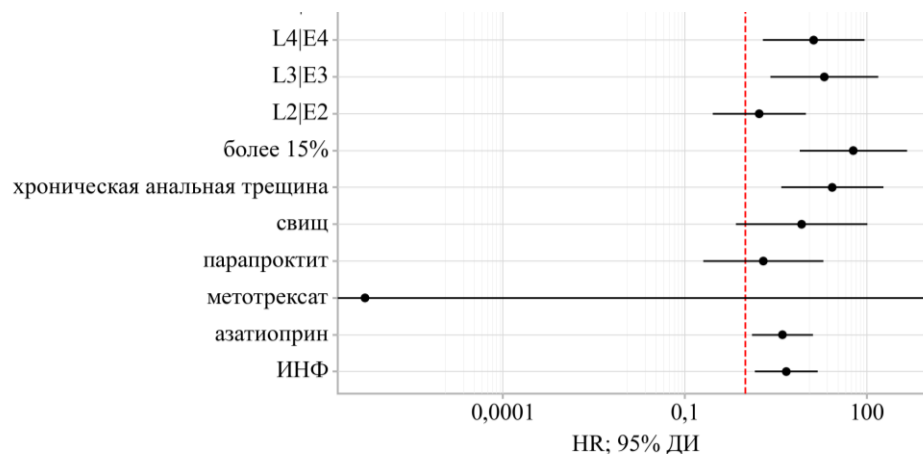


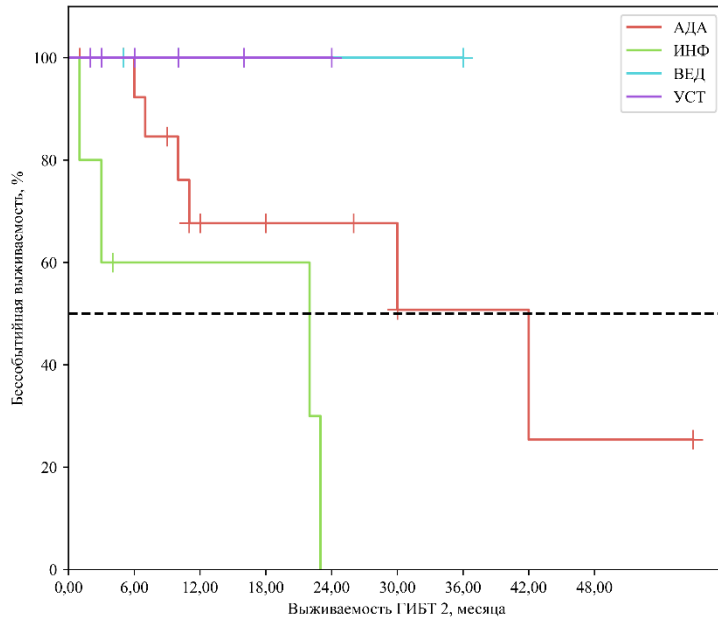
Рисунок 42 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов переключение на 2-ю линию

При оценке вероятности переключения с первой на вторую линию терапии, риски переключения увеличивались при применении инфликсимаба в 4,693 раза. Среди иммуносупрессоров, риски переключения увеличивались при наличии азатиоприна в 4,057 раза. При оценке протяженности и формы поражения риски переключения увеличивались при L3|E3 в 19,882 раза, при L4|E4 в 13,258 раза. Наличие хронической анальной трещины увеличивало риски переключения в 26,805 раза. В 59,623 раза увеличивался риск переключения при пропуске введения препарата более 15% в год.

5.2.2. Выживаемость второй линии генно-инженерной биологической терапии

Причиной переключения со 2-й линии биологической терапии во всех случаях стала неэффективность предыдущей линии терапии. Из 17 пациентов, получающих АДА в качестве 2-й линии переключение понадобилось 6 (35,3%) пациентам, все они в качестве 1-й линии получали ИНФ, то есть это был уже второй препарат из группы антиФНО-а. Из 5 пациентов, получающих инфликсимаб 4 (80%) потребовали переключение на 3-ю линию терапии, все они также получали АДА в качестве 1-й линии [115].

Среди препаратов второй линии терапии Устекинумаб и Ведолизумаб принимались с момента назначения до окончания наблюдения за пациентами, на протяжении 48 месяцев. Для адалимумаба медиана достигнута в 42 месяца, для инфликсимаба в 22 месяца (Рисунок 43).



АДА									
Наблюдений	17	12	6	5	5	2	2	1	1
Цензурировано	0	4	7	8	8	10	10	10	10
Событий	0	1	4	4	4	5	5	6	6
ИНФ									
Наблюдений	5	2	2	2	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Событий	0	2	2	2	4	4	4	4	4
ВЕД									
Наблюдений	3	2	1	1	1	1	0	0	0
Цензурировано	0	1	2	2	2	2	3	3	3
Событий	0	0	0	0	0	0	0	0	0
УСТ									
Наблюдений	6	3	2	1	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	3	4	5	6	6	6	6	6
Событий	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Рисунок 43 – Выживаемость второй линии генно-инженерной биологической терапии

Препаратами 3-й линии терапии у 8 (80%) пациентов стал устекинумаб и у 2 (20%) детей ведолизумаб.

При оценке взаимосвязи выживаемости биологической терапии 2-й линии с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (Таблица 35, Рисунок 44) [237].

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp (1,517 \times X_{\text{форма: B2|S1}} + 2,108 \times X_{\text{форма: B3}})$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый мгновенный риск да для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый мгновенный риск да для определенного срока t , $X_{\text{форма: B2|S1}}$ – форма: B2|S1, $X_{\text{форма: B3}}$ – форма: B3.

Таблица 35 – Изменения рисков переключения на 3-ю линию генно-инженерной биологической терапии в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
форма: B2 S1	4,561; 0,794 – 26,214	0,089	4,561; 0,794 – 26,214	0,089
форма: B3	8,235; 1,272 – 53,314	0,027*	8,235; 1,272 – 53,314	0,027*

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

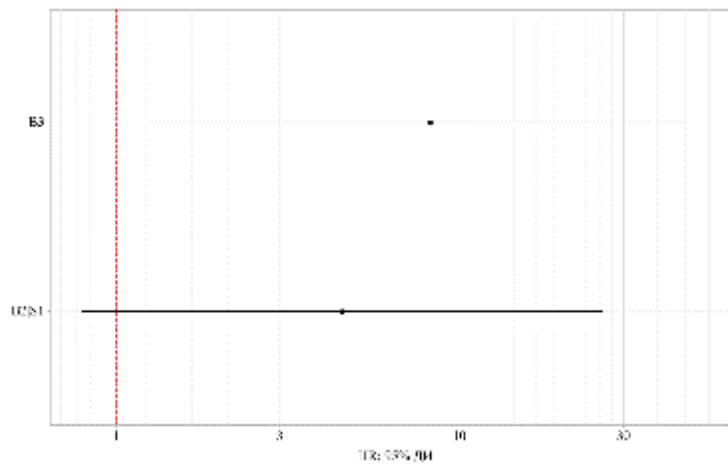


Рисунок 44 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов переключения на 3-ю линию

Таким образом, при наличии пенетрирующей формы, риск переключения на 3-ю линию ГИБТ увеличивался в 8,235 раза.

Проведённый анализ показал, что у трети пациентов возникла необходимость перехода на вторую линию биологической терапии, а у каждого десятого – на третью. Адалимумаб был наиболее назначаемым препаратом как в первой, так и во второй линии терапии. Половина пациентов на инфликсимабе прекращала лечение на 35 месяцев раньше, чем на адалимумабе. Среди основных причин переключения фигурировали вторичная неэффективность терапии, организационные моменты и уточнение диагноза. При переходе на третью линию единственной причиной была неэффективность предыдущего лечения, при этом устекинумаб и ведолизумаб во второй линии показали наилучшие результаты – за 48 месяцев наблюдения ни

одному пациенту не потребовалось переключение. Были выявлены ключевые факторы, достоверно снижающие выживаемость биологической терапии: интенсификация первой линии (ОШ 33,7), применение инфликсимаба (ОШ 4,7), сопутствующая иммуносупрессия азатиоприном, распространённые формы поражения кишечника (L3|E3 и L4|E4), наличие хронической анальной трещины и пропуски введения препарата более чем в 15% случаев в год (ОШ 59,6). Кроме того, группа пациентов, потребовавших переключения, характеризовалась более ранним дебютом заболевания, длительным стажем, отягощённым семейным анамнезом, множественными внекишечными проявлениями и интенсификацией терапии на первом этапе. Полученные данные подтверждают необходимость индивидуального подхода к выбору биологической терапии, своевременной коррекции лечения и усиленного мониторинга пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей, включая болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой гетерогенную группу хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующихся прогрессирующим течением, необходимостью длительной противовоспалительной терапии и высоким риском развития осложнений [59, 86]. За последние десятилетия отмечается устойчивый рост заболеваемости ВЗК, причем в педиатрической практике этот показатель увеличивается особенно быстро [6]. Несмотря на продолжающееся изучение патогенетических механизмов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), современные исследования однозначно подтверждают ключевую роль провоспалительных цитокинов и хемокинов в развитии и поддержании хронического воспаления при данной патологии [20]. Особый интерес представляет интерлейкин-6, демонстрирующий значительную гиперэкспрессию при ВЗК, что делает его не только мишенью для терапии, но и перспективным объектом для диагностики [98]. Современные стратегии лечения направлены на достижение глубокой клинико-эндоскопической ремиссии, что требует регулярных инвазивных обследований, включая эндоскопическую диагностику [3, 4]. Мониторинг пациентов с ЯК и БК основан на совокупности серологических и фекальных маркеров, в связи с тем, что ни один из них не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью [85]. Актуальной задачей является поиск доступных неинвазивных маркеров, которые могли бы объективно отражать активность процесса. Например, лейкоцитарные индексы NMR, LMR и SII, которые по данным мировой литературы коррелируют как с активностью заболевания, так и с классическими маркерами воспаления [77, 79, 83]. За последние десятилетия внедрение биологической терапии существенно расширило возможности контроля активности заболевания, улучшения качества жизни и профилактики инвалидизации пациентов [5]. При этом применение ГИБТ в педиатрической практике связано с рядом ограничений [139]. Проведение клинических исследований у пациентов детского возраста сопряжено со значительными

методологическими и этическими сложностями, в результате, количество разрешенных для лечения ВЗК у детей препаратов крайне ограничено по сравнению со взрослой практикой [238]. А высокий процент первичной и вторичной неэффективности требует разработки индивидуального подхода к использованию ГИБТ у детей [211].

В этой связи исследование, направленное на разработку и внедрение в клиническую практику новых неинвазивных биомаркеров приобретает особую значимость, так как позволит осуществлять мониторинг активности заболевания с минимальной нагрузкой на пациента, повысит приверженность к обследованию и улучшит качество диспансерного наблюдения, а изучение закономерностей применения генно-инженерной биологической терапии позволит оптимизировать выбор терапии на ранних этапах, минимизировать риск необоснованного назначения дорогостоящих препаратов и разработать персонализированные алгоритмы ведения пациентов.

В нашем исследовании приняли участие 193 пациента, из которых 61,7% составили дети с БК и 38,3% – с ЯК. Средний возраст участников на момент исследования составил 14 лет, при этом возраст дебюта заболевания был статистически значимо ниже при ЯК ($p < 0,046$). Гендерное распределение показало преобладание мальчиков (58,0%) над девочками (42,0%). Эти показатели согласуются с глобальными данными, согласно Ajbar A., средний возраст дебюта ВЗК у детей колеблется от 11 до 15 лет, а преобладание мальчиков составляет 55–60 % [34]. Терапевтические подходы различались между группами: пациенты с БК чаще получали биологическую терапию (ГИБТ), тогда как при ЯК преобладала базисная терапия ($p < 0,001$). Кишечные инфекции в анамнезе стали самым частым триггерным фактором развития ВЗК и встречались примерно у 1 из 10 пациентов с ЯК и БК, что коррелирует с мировыми данными [239]. Отягощенный наследственный анамнез по ЯК и БК был установлен у 8,4% с БК и 17,6% с ЯК, в то время как Halfvarson J. сообщает что от 5% до 23% пациентов с ВЗК имеет родственника первой линии с данным заболеванием [231, 240]. Почти у четверти

пациентов при обеих нозологиях встречались аутоиммунные заболевания до постановки диагноза ВЗК.

В дебюте заболевания боль в животе встречалась одинаково часто при БК (36,1%) и ЯК (28,4%). Диарею выявляли почти у 80% пациентов с ЯК, в то время как при БК у половины пациентов не было изменений частоты и консистенции стула. Эти данные соответствуют мировым наблюдениям, боль в животе при ВЗК встречается в среднем у 40% пациентов, диарея у 80% [8, 15, 241, 242].

Кровь в стуле в два раза чаще регистрировали при ЯК чем при БК. Жалобы, не связанные с ЖКТ, такие как потеря массы тела, лихорадка и внекишечные проявления чаще наблюдали при БК в 14,3%, 16,0% и 37,8% случаев соответственно.

Согласно педиатрическому регистру, внекишечные проявления несколько чаще встречаются у пациентов с БК (75%), чем при ЯК (68,8%), наше исследование показало близкие пропорции: 57,1% при БК и 43,2% при ЯК, при этом самым частым ВКП был суставной синдром [46]. У двух детей с БК наблюдался стоматит, по 1 пациенту с ЯК страдали псориазом, аутоиммунным гепатитом и увеитом. При БК преобладал артрит суставов конечностей (26,9%), а при ЯК артралгии (13,5%).

Оценивая протяженность поражения при БК наиболее часто, у трети пациентов фиксировали сочетание илеита и колита и у трети при ЯК распространенный колит. Среди форм БК преобладала воспалительная (69,7%). Тяжелая атака ЯК в анамнезе установлена менее чем у 1/10 пациентов. Прианальные проявления встречались только у 9 пациентов с БК. В дебюте заболевания задержка роста чаще отмечены при БК, чем при ЯК 6,7% против 2,7%. Дефицит ИМТ наблюдали у 13,5% пациентов с БК.

Проведенное исследование продемонстрировало значимость лейкоцитарных индексов NMR, LMR, SII в оценке активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Анализ корреляционных зависимостей выявил, что NMR демонстрирует умеренную положительную корреляцию с показателями СОЭ ($p=0.471$), СРБ ($p=0,435$) и фекальным кальпротектином ($p=0.477$). В исследованиях Акринар М. У. и Реи J. были показаны сходные корреляции с СРБ

($r=0,62$) и фекальным кальпротектином ($r=0,51$) [73, 75]. Также NMR оказался умеренным предиктором активности ВЗК, особенно в среднесрочной перспективе (3 месяца), с $AUC = 0,762$ для PCDAI/PUCAI. Однако его диагностическая ценность снижалась в долгосрочном периоде, что указывает на ограниченную применимость для прогнозирования ремиссии и возможно связано с влиянием иммуносупрессивной терапии на нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение.

LMR стал наиболее информативным для долгосрочного мониторинга, демонстрируя высокую $AUC (0,822)$ в прогнозировании клинической активности через год. Отрицательная корреляция LMR с маркерами воспаления ($\rho = -0,508$ с СОЭ, $\rho = -0,635$ с IBD-DCA score) подчеркивает его роль как индикатора снижения воспалительного процесса. Наибольшую диагностическую значимость продемонстрировал SII, показавший сильную корреляцию с основными маркерами воспаления: $\rho=0,493$ с СОЭ, $\rho=0,473$ с СРБ, $\rho=0,474$ с фекальным кальпротектином. Особого внимания заслуживает способность SII прогнозировать эндоскопическую активность через 3 месяца наблюдения ($AUC=0,875$, 95% ДИ 0.820-0.931), что превышает аналогичные показатели для традиционных маркеров воспаления. В работах Okba A. M., Xu M., Patel D. оптимальными пороговыми значениями для выявления активного ВЗК является уровень LMR менее 2,88, 3,01 и 2,69 соответственно [10, 79, 80]. В результате нашей работы, такими значениями стали $NMR > 8,6$ в дебюте заболевания, $LMR < 3,3$ при оценке риска обострения через год и $SII > 980,8$ для прогнозирования необходимости интенсификации терапии в динамике.

Применение методов машинного обучения на основании комбинации классических маркеров активности и лейкоцитарных индексов позволило разработать модель для прогнозирования активности заболевания с точностью 72% для клинической ($AUC = 0,827$) и 63% для эндоскопической активности ($AUC = 0,720$). Данная комбинация повышает точность мониторинга активности ВЗК на 15-20% по сравнению с использованием только классических показателей. Схожие показатели модели прогнозирования были получены у Pei J., $AUC = 0,972$ для активного ЯК и $AUC = 0,832$ для активной болезни Крона, однако в эту модель

входило гораздо больше параметров, что могло повысить ее точность, в сравнении с нашей [75]. Полученные результаты подтверждают важность комплексного подхода к мониторингу активности ВЗК у детей, включая использование лабораторных, эндоскопических и иммунологических маркеров. Разработанные математические модели и выявленные прогностические факторы могут способствовать оптимизации терапевтических стратегий и улучшению исходов заболевания. Однако для уточнения ключевых предикторов и повышения точности прогнозирования необходимы дальнейшие исследования с увеличенной выборкой и более длительным периодом наблюдения.

Уровень интерлейкина-6 оказался значимым предиктором клинической и эндоскопической активности, а также назначения и переключения ГИБТ (AUC = 0,950 и 0,932 соответственно). В работе Chen Y. et al. модель с включением уровня IL-6 предсказывала первичную неэффективность инфликсимаба у бионаивных пациентов (AUC = 0,908) [243]. Пороговые значения IL-6 для прогнозирования назначения и переключения терапии по нашим данным составили 8,40 и 12,70, что подчеркивает его потенциальную роль в клинической практике.

На фоне современных протоколов ведения детей с ВЗК низкая степень клинической активности была выявлена лишь у 18,9% в 3 месяца и 27,3% в 1 год, а эндоскопическая ремиссия только у 6% и 20,8% в 3 месяца и 1 год соответственно. Полученные данные подчеркивают необходимость разработки более эффективных терапевтических стратегий, включая персонализацию лечения, оптимизацию сроков назначения биологической терапии и внедрение новых методов мониторинга активности заболевания.

Все больше научных трудов сообщают об эффективности ранней генно-инженерной биологической терапии, в мета-анализе Zhang L., в которое вошло 13 исследований, ранее назначение ГИБТ ассоциировано с более высокой частотой достижения ремиссии (ОШ=1,30; 95% ДИ 1,10–1,54), более низкими показателями рецидивов (ОШ=0,33, 95% ДИ 0,21–0,53) и улучшенным заживлением слизистой оболочки (ОШ=1,47, 95% ДИ 1,10–1,97) [244]. В нашей работе подтверждалась наибольшая эффективность ранней биологической терапии (со 2-й недели), в этой

группе зафиксировано выраженное снижение SII (на 75,1%), наиболее быстрое достижение эндоскопической ремиссии – у 50% пациентов к 3 месяцам, против 8,5% в группе без ГИБТ, максимальное падение уровня IL-6 – с 38,85 пг/мл до 0,00 к 1 году, что на 30% превышает динамику в группе с поздним назначением ГИБТ. Однако, учитывая малую численность данной группы – необходимо дальнейшее изучение получившихся закономерностей. Позднее начало ГИБТ (в 1 год) было ассоциировано с длительным сохранением высокой активности, она наблюдалась у 45,5% пациентов в 3 месяца. Морфологические изменения также быстрее нивелировались при назначении ГИБТ в первые 3 месяца ($p=0,002$).

Биологическая терапия чаще назначалась пациентам с болезнью Крона, чем с язвенным колитом, шансы назначения ГИБТ в группе ЯК были ниже в 2,957 раза по сравнению с БК. Пациенты, получавшие ГИБТ, характеризовались более старшим возрастом на момент исследования (медиана 16,0 лет против 13,0) и более длительным стажем заболевания (медиана 3,0 лет против 2,0). Стенозирующая и пенетрирующая формы БК достоверно чаще встречались среди пациентов, получавших ГИБТ (30,8% и 4,4% против 10,8% и 0% соответственно; $p < 0,001$). Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний до дебюта ВЗК увеличивало вероятность назначения биологической терапии в 2,043 раза (95% ДИ: 1,050–3,975; $p = 0,034$). Была выявлена значимая ассоциация между вариантами суставного синдрома и назначением ГИБТ. Наибольший вклад вносили артрит суставов конечностей (ОШ = 8,414) и аксиальное поражение (ОШ = 47,842). В группе ГИБТ преобладали пациенты с умеренной и высокой клинической активностью (53,8% и 29,7% соответственно), тогда как в группе без ГИБТ чаще отмечалась низкая и умеренная активность (30,4% и 57,8%). Аналогичная тенденция наблюдалась и при оценке эндоскопической активности (27,5% против 11,8%). А морфологическая активность более 4 по IBD-DCA в дебюте предсказывала назначение биологической терапии с чувствительностью 58,2% и специфичностью 62,7%. Были установлены пороговые значения SII (907,0) и СОЭ (23,0), предсказывающие назначение ГИБТ с чувствительностью и специфичностью 52,7% и 78,4% и 68,1% и 52,9% соответственно. Наличие курса глюкокортикостероидов в дебюте являлось

одним из наиболее значимых предикторов назначения ГИБТ, увеличивая шансы в 58,715 раза. На основании метода бинарной логистической регрессии разработана математическая модель прогнозирования необходимости назначения ГИБТ, наиболее значимыми предикторами, по нашим данным, являются: возраст пациента, протяженность поражения, периферический и системный артрит, наличие высоких показателей SII, СОЭ, ФК, а также назначение курсов глюкокортикостероидов в дебюте. Разработанная нами модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность ($AUC = 0,861$) с чувствительностью и специфичностью модели 70,3% и 88,2% соответственно.

Для анализа предикторов переключения генно-инженерной биологической терапии в ходе работы были проанализированы данные 91 пациента получавших ГИБТ, из которых 34,1% потребовалось переключение на вторую линию лечения, а 10,9% – на третью. Пациенты с переключением терапии имели более ранний дебют заболевания (9,0 лет против 12,0 лет; $p=0,013$) и более длительный стаж заболевания (5,0 лет против 2,0 лет; $p < 0,001$). Кроме того, отягощенный наследственный анамнез увеличивал вероятность переключения в 5,6 раза, что указывает на возможную генетическую предрасположенность к более резистентным формам заболевания. Особый интерес представляют данные о влиянии фенотипа заболевания на эффективность терапии. Пациенты с распространенными формами поражения L3 и L4 болезни Крона имели значительно более высокий риск переключения терапии ($HR=19,88$ и $13,26$ соответственно), а пенетрирующая форма ассоциировалась с 8,2-кратным увеличением риска перехода на третью линию терапии. Одним из наиболее значимых предикторов переключения ГИБТ оказалась интенсификация первой линии терапии. Пациенты, которым требовалось увеличение дозы или сокращение интервалов между введениями препарата, имели в 33,7 раза более высокие шансы на переключение. Разработанная прогностическая модель на основе бинарной логистической регрессии подтверждает высокую прогностическую ценность интенсификации ($AUC=0,843$), чувствительность 90,3% и специфичность 78,3%. Нарушение режима введения препаратов, выражающееся в пропуске более 15%

инъекций в год, увеличивало вероятность переключения терапии в 26,3 раза. Этот результат подчеркивает критическую важность соблюдения пациентом назначенного режима лечения и необходимость разработки стратегий улучшения приверженности терапии, особенно у пациентов с высоким риском неэффективности лечения. Полученные данные частично коррелируют с мировыми данными, в которых фактором риска переключения также являлось наличие ГКС (ОШ=0,73; 95% ДИ: 0,55–0,96), в то время как время от постановки диагноза до начала биологической терапии, уровень СРБ, индекс массы тела или сопутствующее применение иммуносупрессоров в течение 6 месяцев после начала биологической терапии значимого влияния не оказывали [245]. Анализ выживаемости различных биологических препаратов показал, что адалимумаб в качестве первой линии терапии демонстрировал значительно лучшие результаты по сравнению с инфликсимабом (медиана выживаемости 52 и 17 месяцев соответственно). Что совпадает с результатами Lega S., где также инфликсимаб показал худшую выживаемость (ОШ= 2,0; 95% ДИ 1,5-2,7) [246].

При переходе на вторую линию терапии устекинумаб и ведолизумаб показали 100% удержание на терапии в течение всего периода наблюдения (48 месяцев), что делает их перспективными вариантами для пациентов, у которых первая линия терапии оказалась неэффективной. Важно отметить, что основной причиной переключения терапии в 74,2% случаев стала вторичная неэффективность препарата, тогда как первичная неэффективность и побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одном случае. Это указывает на то, что проблема потери ответа на терапию со временем является основной причиной необходимости смены лечения, что требует разработки стратегий преодоления вторичной неэффективности.

Перспективным направлением дальнейших исследований является валидация предложенных предикторов в независимой выборке, а также создание прогностических моделей на основе мультифакторного анализа, с возможностью интеграции в электронные медицинские системы.

Полученные результаты послужили основой для разработки алгоритмов диагностики и динамического наблюдения за пациентами, а также помощи принятия решений в назначении генно-инженерной биологической терапии и оценки ответа на нее, которые были внедрены на базе детского гастроэнтерологического отделения СЦМиД.

Алгоритмы помощи принятия решений в ведении детей с воспалительными заболеваниями кишечника

На основании результатов проведенного исследования для оптимизации персонализированного подхода к своевременной диагностике, динамическому наблюдению и назначению биологической терапии у детей нами был разработан ряд алгоритмов помощи принятия решений для врачей (Рисунок 45, 46, 47, 48). Данные алгоритмы были апробированы в клинической практике и показали высокую эффективность.

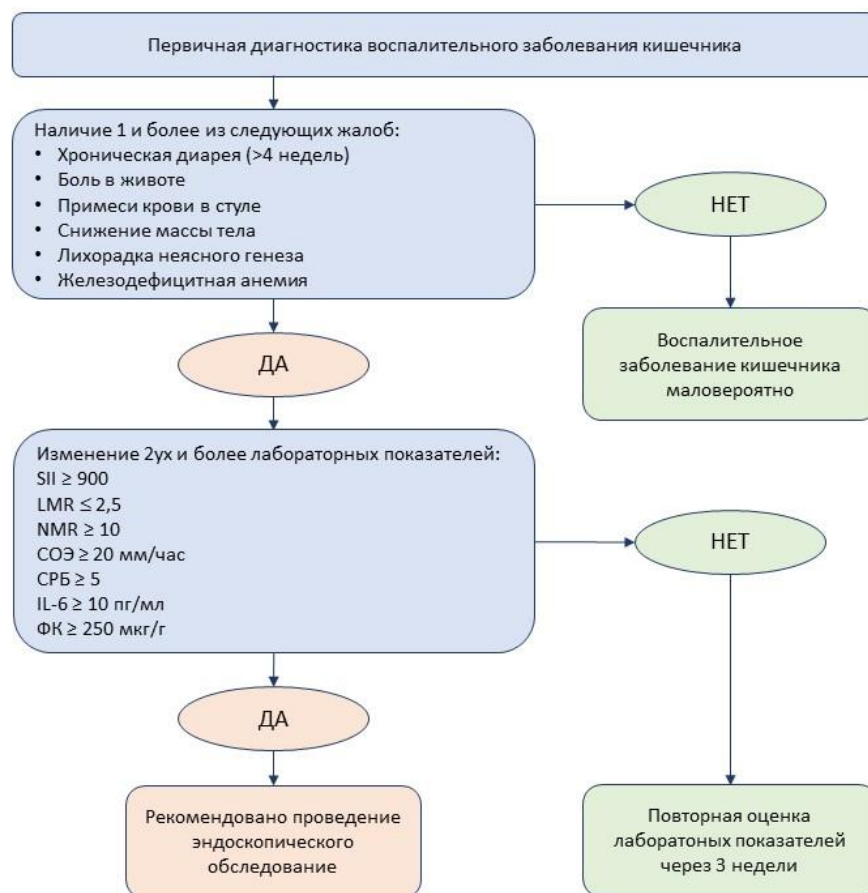


Рисунок 45 – Алгоритм первичной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей

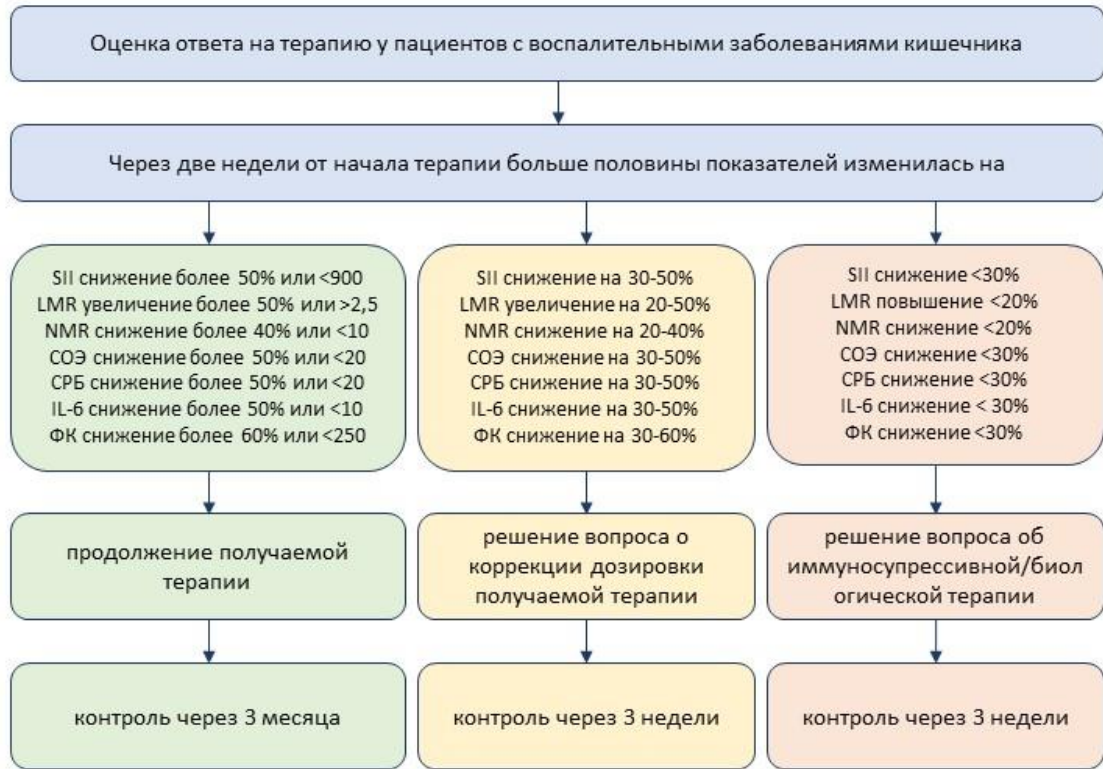


Рисунок 46 – Алгоритм оценки ответа на терапию при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

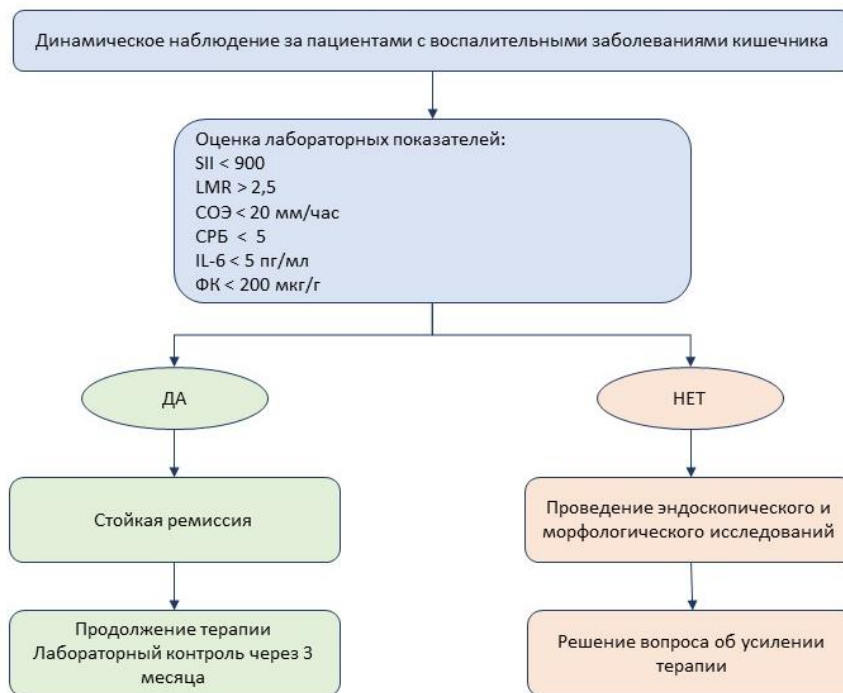


Рисунок 47 – Алгоритм динамического наблюдения за пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника

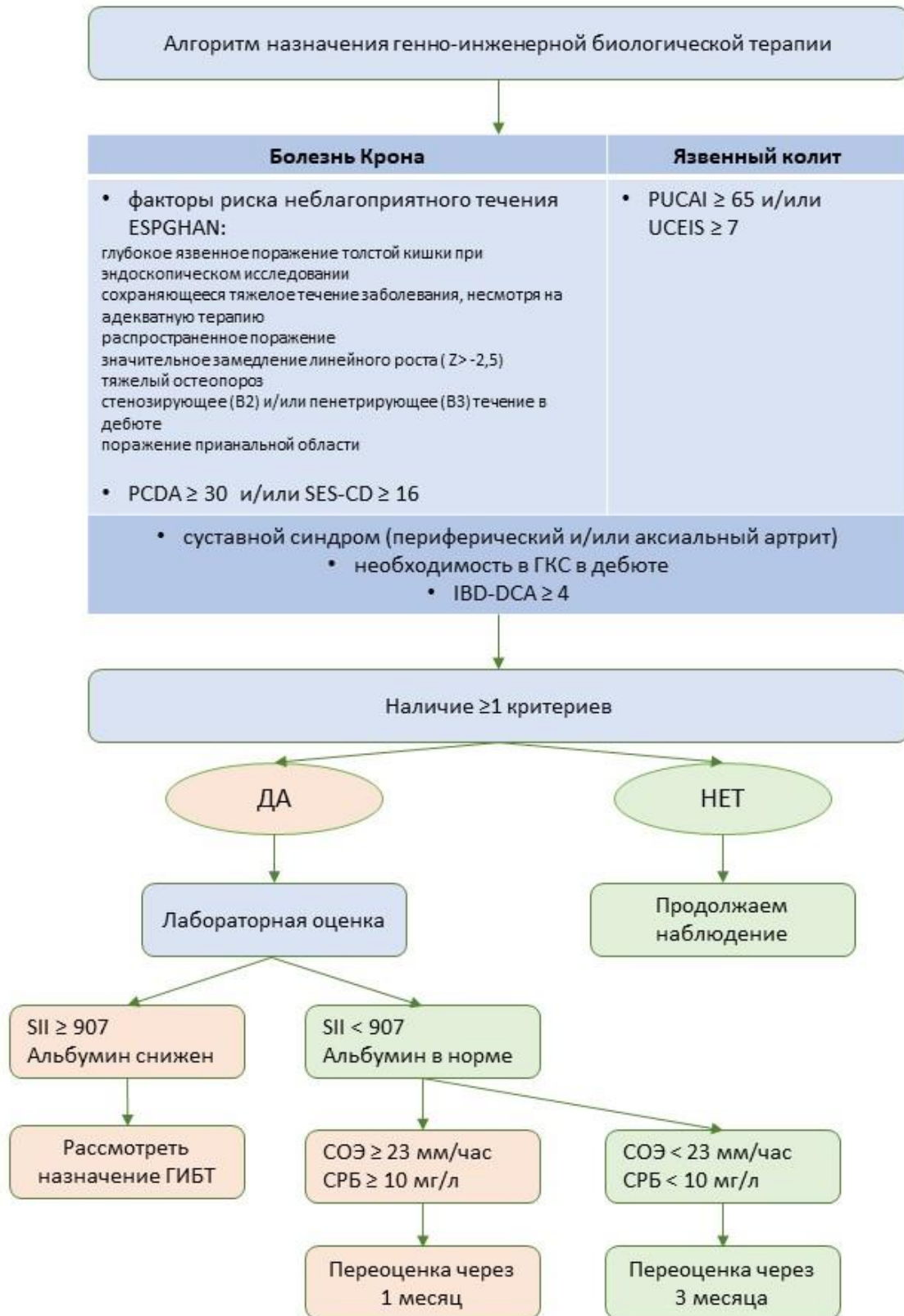


Рисунок 48 – Алгоритм помощи принятия решений в назначении генно-инженерной биологической терапии при болезни Крона и язвенном колите у детей

ВЫВОДЫ

1. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне терапии с включением генно-инженерной биологической терапии частота высокой клинической и эндоскопической активности уменьшилась в 6,5 раз против 2 раз на фоне базисной терапии, морфологической в 2 раза против 1,5 соответственно. При раннем, до 3 месяцев от дебюта, назначении ГИБТ достижение низкой клинической активности и эндоскопической ремиссии отмечалось у 46,2% и 61,5% пациентов соответственно, по сравнению с 13,7% и 13,7% при позднем назначении ГИБТ.

2. Интегральные гематологические индексы - нейтрофильно-моноцитарный, лимфоцитарно-моноцитарный, системный иммуновоспалительный – умеренно коррелируют с классическими лабораторными маркерами воспаления – СРБ: $\rho = 0,435$, $\rho = -0,411$ и $\rho = 0,498$ соответственно, СОЭ: $\rho = 0,471$, $\rho = -0,508$ и $\rho = 0,551$ соответственно, ФКП $\rho = 0,556$, $\rho = -0,648$ и $\rho = 0,764$ соответственно (для всех корреляций $p < 0,001$), а также с индексами клинической, эндоскопической и морфологической активности, причем наиболее показателен для определения активности ВЗК у детей оказался индекс LMR для клинической (AUC=0,822) и эндоскопической (AUC=0,896) активности. Математическое моделирование комбинированного использования классических маркеров воспаления и интегральных гематологических индексов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей, позволяет более точно оценить клиническую, эндоскопическую и морфологическую активность, чем отдельные маркеры, с повышением точности мониторинга до 72%.

3. При динамическом наблюдении детей с ВЗК в течение года с использованием интегральных гематологических индексов (NMR, LMR, SII), серологических и фекальных биомаркеров (СРБ, фекальный кальпротектин), установлено, что NMR наиболее значимо коррелировал с эндоскопической активностью (AUC = 0,743), LMR и фекальный кальпротектин с морфологической активностью ($\rho = -0,635$, 0,693). Индекс SII продемонстрировал стабильную диагностическую точность в отношении морфологической активности ($\rho = 0,460$)

во всех точках наблюдения, сопоставимую с СОЭ ($p = 0,406$). Анализ динамики показал, что NMR и SII были достоверно выше у пациентов, впоследствии получавших ГИБТ ($p=0,013$, $p=0,002$), тогда как СРБ и ФК наиболее быстро снижались в ответ на назначение биологической терапии ($p < 0,001$).

4. Дети с воспалительными заболеваниями кишечника старшего возраста (более 15 лет, $p=0,001$), длительным стажем болезни (более 3-х лет, $p=0,002$), высокой исходной морфологической активностью (более 4 по IBD-DCA, $p < 0,001$), со стенозирующей или пенетрирующей формами болезни Крона (B2, B3, $p < 0,001$) нуждаются в назначении биологической терапии значительно чаще, особенно при наличии артрита суставов конечностей (в 8,4 раза), аксиальном поражении суставов (в 47,8 раз), курсов глюкокортикостероидов в дебюте (в 12,6 раз). Уровень IL-6 был значимо выше в группах назначения (AUC = 0,950) и переключения ГИБТ (AUC = 0,932).

5. Пациенты, получающие генно-инженерную биологическую терапию, в 34,1% требовали переключения на вторую линию ГИБТ и в 10,9% — на третью линию. Наиболее значимыми предикторами переключения являлись: интенсификация первой линии ГИБТ (ОШ = 33,744; 95%), нарушение комплаенса в виде пропусков введения более 15% случаев в год (ОШ = 59,623), а также наличие отягощённого наследственного анамнеза по ВЗК (ОШ = 5,577). Дополнительными факторами, повышающими риск переключения ГИБТ, являются: распространённые формы поражения кишечника (L3|E3 – ОР = 19,882; L4|E4 – ОР = 13,258), хроническая анальная трещина (ОР = 26,805), пенетрирующий фенотип болезни Крона (ОР = 8,235), и повышение уровня IL-6 более 12,7 пг/мл (AUC = 0,932).

6. Среди препаратов первой линии адалимумаб показал лучшую выживаемость (медиана 52 месяца) по сравнению с инфликсимабом (медиана 17 месяцев). У препаратов второй линии терапии медиана выживаемости адалимумаба составила 42 месяца, инфликсимаба 22 месяца. Назначение устекинумаба и ведолизумаба демонстрировало стабильную выживаемость с

сохранением высокой клинической эффективности на протяжении всего периода наблюдения (48 месяцев).

7. Разработанная математическая модель позволяет оценить вероятность назначения ГИБТ ($AUC = 0,861$) с чувствительностью и специфичностью 70,3% и 88,2% соответственно. Модель пропорциональных рисков показала, что риск переключения на вторую линию увеличивается при распространенном поражении L3|E3 в 19,882 раза, при L4|E4 в 13,258 раза, при наличии хронической анальной трещины в 26,805 раза, при пропуске введения препарата более 15% в год в 59,623 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Раннее, в течение 3 месяцев от дебюта заболевания, назначение генно-инженерной биологической терапии рекомендуется всем детям со среднетяжелой и тяжелой степенью активности болезни Крона и язвенного колита при повышении SII и IL-6 для более быстрого достижения ремиссии заболевания.

2. Целесообразно включение интегральных гематологических индексов NMR, LMR и SII в стандартные алгоритмы мониторинга активности воспалительных заболеваний кишечника у детей наряду с классическими серологическими и фекальными биомаркерами (СОЭ, СРБ, фекальный кальпротектин), а также использование модели машинного обучения на основании вышеперечисленных показателей для повышения точности оценки активности заболевания.

3. При динамическом контроле за детьми с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендовано дифференцированное использование интегральных гематологических индексов. Наиболее информативно применение лимфоцитарно-моноцитарного индекса в качестве маркера активности заболевания в дебюте, нейтрофильно-моноцитарного индекса для динамического наблюдения в 3 месяца, системного иммуновоспалительного индекса как универсального маркера контроля активности и ответа на терапию.

4. Детям с воспалительными заболеваниями кишечника старше 15 лет, со стажем болезни более 3 лет, с высокой морфологической активностью в дебюте (более 4 по IBD-DCA), внекишечными суставными проявлениями, неблагоприятным фенотипом болезни Крона (стенозирующая, пенетрирующая форма, перианальные проявления) и назначением глюкокортикостероидов в дебюте оптимальным является ранее назначение генно-инженерной биологической терапии.

5. Необходимо включение интерлейкина-6 в алгоритмы диагностики и наблюдения за пациентами с риском тяжелого течения воспалительных заболеваний кишечника при решении вопроса о назначении и переключении генно-

инженерной биологической терапии. Концентрация ИЛ-6 более 8,4 пг/мл в дебюте ассоциирована с назначением ГИБТ, а более 12,7 пг/мл с переключением ГИБТ в течение двух лет.

6. Наличие отягощенного семейного анамнеза по воспалительным заболеваниям кишечника, перианальных проявлений, распространенного поражения кишечника, нарушений комплаенса приема генно-инженерной биологической терапии, назначение инфликсимаба в качестве первой линии требует более тщательного контроля активности заболевания у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, получающих генно-инженерную биологическую терапию, с целью своевременного предупреждения вторичной неэффективности препаратов.

7. С целью улучшения выживаемости генно-инженерной биологической терапии целесообразно отдавать предпочтение адалимумабу в качестве первой линии терапии, избегая переключений внутри группы α -ФНО-альфа. Пациенты с пенетрирующей формой болезни Крона относятся к группе высокого риска переключения генно-инженерной биологической терапии. Для улучшения выживаемости терапии и, соответственно, улучшения исходов заболевания, показан строгий контроль своевременного обеспечения лекарственными препаратами после инициации, чтобы не допускать перерывов в применении генно-инженерных биологических препаратов.

8. При наблюдении детей с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендованы расчеты индивидуального риска назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии с использованием разработанных математических моделей для оптимизации терапевтических подходов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-АСК – 5-Аминосалициловая кислота

6-ММП – 6-Метилмеркаптопурин

6-ТГН – 6-Тиогуаниновые нуклеотиды

АДА – Адалimumаб

БК – Болезнь Крона

ВЕД – Ведолизумаб

ВЗК – Воспалительные заболевания кишечника

ГИБТ – Генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – Глюкокортикостероиды

ИЛ (IL) – Интерлейкин

ИМТ – Индекс массы тела

ИНФ – Инфликсимаб

МТХ – Метотрексат

ПЭП – Полное энтеральное питание

СРБ – С-реактивный белок

ТРМТ – Тиопурин-S-метилтрансфераза

ФК – Фекальный кальпротектин

ФНО- α – Фактор некроза опухоли альфа

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

CDEIS – Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity / Эндоскопический индекс тяжести болезни Крона

ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation / Европейская организация по болезни Крона и колиту

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания)

IBD-DCA – Inflammatory Bowel Disease – Distribution, Chronic features, Activity features / шкала для оценки распространенности, хронизации и активности ВЗК

JAK – Janus kinase / Янус-киназа

LMR – lymphocyte to monocyte ratio / Лимфоцитарно-моноцитарный индекс

NMR – neutrophil-to-monocyte ratio / Нейтрофильно-моноцитарный индекс

PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index / Педиатрический индекс активности болезни Крона

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index / Педиатрический индекс активности язвенного колита

SDS – Standard Deviation Score / стандартное отклонение

SES-CD – Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease / Простая эндоскопическая шкала болезни Крона)

SII – Systemic immune inflammation index / Системный иммуновоспалительный индекс

STRIDE-II – Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease / Консенсус по выбору терапевтических целей при ВЗК

Th1, Th17 – Т-хелперы 1 и 17 типа

UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity / Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии / О.В. Головенко, С.Г. Хомерики, Е.В. Иванова [и др.]. – 2-е издание, доп. и переработанное. – Москва: Прима Принт, 2022. – 258 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-3-1. – Текст : непосредственный.
2. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, А.В. Каграманова, А.В. Веселов, Е.Л. Никонов // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – № 9(2). – С. 66-73.
3. Болезнь Крона у детей. Клинические рекомендации 2024. / Разработчики: Союз педиатров России. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов». Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов» // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. – Текст : электронный.
4. Язвенный колит у детей. Клинические рекомендации 2025 / Разработчики: Союз педиатров России. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов». Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов» // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. – Текст : электронный.
5. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – № 5(1). – P. 17-30. – DOI:10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
6. Incidence and prevalence of paediatric inflammatory bowel disease continues to increase in the south of England / J.J. Ashton, F.M. Barakat, C. Barnes, T.A.F. Coelho, A.Batra, N.A. Afzal [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2022. – № 75(2). – P. e20-24. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000003511.

7. Characteristics of the Inflammatory Bowel Disease in Children: A Croatian Single-Centre Retrospective Study / I. Pivac, A. Jelacic Kadic, R. Despot, V. Zitko, D. Tudor, E. Runjic, J. Markic // *Children (Basel)*. – 2023. – № 10(10). – P. 1677. – DOI: 10.3390/children10101677. – PMID: 37892340.
8. Корниенко, Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е.А. Корниенко; – Москва: Прима Принт, 2019. – 228 с.: ил. – ISBN 978-5-6042241-1-3.
9. Isaksson, C. Urbanization, oxidative stress and inflammation: a question of evolving, acclimatizing or coping with urban environmental stress / C. Isaksson // *Functional Ecology*. – 2015. – Vol. 29. – № 7. – P. 913-923.
10. Correlation between serological biomarkers and disease activity in patients with inflammatory bowel disease / M. Xu, M. Cen, X. Chen [et al.] // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – № 1. – P. 6517549.
11. A treat-to-target strategy guided by pan-enteric evaluation in children with Crohn's Disease Improves Outcomes at 2 Years / G. D'Arcangelo, G. Russo, M. Aloï [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2024. – Vol. 30. – № 8. – P. 1303-1308.
12. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN / D. Turner, F.M. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2018. – Vol. 67(2). – P. 257-291.
13. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update / P. F. Van Rheenen, M. Aloï, A. Assa, J. Bronsky [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – Vol. 15. – № 2. – P. 171-194.
14. Samanta, A. Biologics in the management of pediatric inflammatory bowel disease: When and what to choose / A. Samanta, A. Srivastava // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2025. – Vol. 14. – № 1.
15. Цветкова, В. С. Совершенствование неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Цветкова Валерия Сергеевна; Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 160 с.

16. Клинический случай язвенного колита, осложненного стенозом прямой кишки, у ребенка 14 лет / А. М. Римская, И. С. Самольго, Ю. К. Лим, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2025. – № 1. – С. 96-100.
17. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine, S. Koletzko, D. Turner [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2014. – Vol. 58. – № 6. – P. 795-806.
18. The genetics of inflammatory bowel disease / J. El Hadad, P. Schreiner, S.R. Vavricka [et al.] // Molecular diagnosis & therapy. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. 27-35.
19. Секар, П.К.Ч. Генетика воспалительных заболеваний кишечника: современные представления и направления будущих исследований / П.К.Ч. Секар, Р. Вирабатиран // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34. – № 5. – С. 7-16.
20. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 2): роль микробиома и нутритивных факторов / А. Хавкин, К.М. Николайчук, Е.В. Шрайнер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 12 (220). – С. 164-182.
21. Kaunitz, J. D. Sometimes Small Is Beautiful: Discovery of the Janus Kinases (JAK) and Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Pathways and the Initial Development of JAK Inhibitors for IBD Treatment / J. D. Kaunitz // Digestive Diseases and Sciences. – 2025. – Vol. 70. – № 3. – P. 890-898.
22. Мкртчян, Л.С. В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории / Л.С. Мкртчян, К.Е. Мазовка, А.В. Ткачев // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20. – № 1. – С. 8-13.
23. Age determines the risk of familial inflammatory bowel disease-A nationwide study / J. Halfvarson, J.F. Ludvigsson, F. Bresso, J. Askling, M.C. Sachs, O. Olén // Aliment Pharmacol Ther. – 2022. – № 56(3). – P. 491-500. – DOI: 10.1111/apt.16938. – PMID: 35460098.

24. Lu, C.L. Clinical presentations of inflammatory bowel disease: East meets West / C. L. Lu // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2017. – Vol. 80. – № 2. – P. 51-52.
25. Клинико-эпидемиологические аспекты язвенного колита в Иркутской области / Е. Ю. Чашкова, Н. С. Коротаева, В. Е. Пак [и др.] // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22. – № 1(83). – С. 108-116. – DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-108-116.
26. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 / R. Wang, Z. Li, S. Liu [et al.] // *BMJ open*. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. e065186.
27. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988–2011): a population-based study of French adolescents / S. Ghione, H. Sarter, M. Fumery [et al.] // *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. – 2018. – Vol. 113. – № 2. – P. 265-272.
28. Prevalence of inflammatory bowel disease in pediatric and adult populations: recent estimates from large national databases in the United States, 2007–2016 / Y. Ye, S. Manne, W.R. Treem [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 619-625.
29. Inflammatory Bowel Diseases: From Bench to Bedside: Proceedings of the Falk Symposium No. 96 (Part IV of the Gastroenterology Symposia 1996); Andus T. (ed.). – Held in Freiburg-im-Breisgau, Germany, October 30-November 1, 1996. – 1997. – 480 p.
30. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра / Е. А. Белоусова, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов [и др.] // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 65-82.
31. Fusillo, S. The history and physical exam / S. Fusillo, Jr. A. J. Kastl // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – P. 211-215.

32. Горелов, А. В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии / А. В. Горелов, Е. В. Каннер // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 135-140.
33. Опыт лечения осложненных форм болезни Крона / С.В. Александров, У.М. Бабаева, В.Г. Баиров [и др.] //Children's Medicine of the North-West. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 23.
34. Diagnostic delay in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review / A. Ajbar, E. Cross, S. Matoi [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2022. – Vol. 67. – № 12. – P. 5444-5454.
35. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Яблокова, А.К. Джабарова, М.М. Лохматов, А.В. Горелов, С.Б. Крутихина, М.И. Ерохина, Е.В. Чибрина, А.М. Римская, А.И. Хавкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 1(1). – С. 165-177. – DOI: 10.31146/1682-8658-esg-209-1-165-177.
36. Спектр и особенности внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей на этапе дебюта заболевания: ретроспективное одноцентровое исследование / И. С. Самолыго, М. А. Манина, Е. В. Борисова, Е. А. Яблокова, Ю. Л. Осовецкая, А. М. Римская, Е. С. Жолобова, С. И. Эрдес // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – № 2. – С. 40-46.
37. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease / S.R. Vavricka, A. Schoepfer, M. Scharl, P.L. Lakatos, A. Navarini, G. Rogler // Inflamm Bowel Dis. – 2015. – № 21(8). – P. 1982–1992. – DOI:10.1097/MIB.0000000000000392.
38. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases / E. Antonelli, G. Bassotti, M. Tramontana [et al.] //Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 364.
39. Epidemiology of Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review / A. Ali, M. Schmidt, D. Piskin [et al.] //ACR Open Rheumatology. – 2022. – Vol. 4. – № 6. – P. 547-554.
40. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: a systematic review and a proposed guide for clinical trials / L. Guillo, F. D'Amico, M.

Serrero [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2020. – Vol. 8. – № 9. – P. 1013-1030.

41. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children / M. Kucharska, U. Daniluk, K.A. Kwiatek-Średzińska [et al.] // *Clinical and Experimental Hepatology*. – 2019. – Vol. 5. – № 3. – P. 203-209.

42. Ferro, J. M. Neurology of inflammatory bowel disease / J.M. Ferro, M.O. Santos // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2021. – Vol. 424. – P. 117426.

43. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease / F. A. Jose, E.A. Garnett, E. Vittinghoff [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2009. – Vol. 15. – № 1. – P. 63-68.

44. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity / J.L. Dotson, J.S. Hyams, J. Markowitz [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2010. – Vol. 51. – № 2. – P. 140-145.

45. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients / P. Rahmani, G. Rasti, M. Gorgi [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2022. – Vol. 75. – P. 103363.

46. Extraintestinal manifestations in children diagnosed with inflammatory bowel disease / Z. Kavcar, H.A. Civan, D.G. Taskin [et al.] // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* – 2023. – Vol. 57. – P. 73-78.

47. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children / E.A. Yablokova, A.V. Gorelov, G. V. Shevtsova [et al.] // *Clinical Practice in Pediatrics*. – 2015. – № 10(3). – P. 65–74.

48. Поражение суставов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника – опыт одного центра / А.В. Полянская, С.Н. Чебышева, Е.А. Яблокова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2025. – Т. 70. – № 2. – С. 87-92.

49. Rabizadeh, S. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease / S. Rabizadeh, M. Oliva-Hemker // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – P. 119-128.

50. Rothfuss, K.S. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases / K.S. Rothfuss, E.F. Stange, K.R. Herrlinger // World journal of gastroenterology: WJG. – 2006. – Vol. 12. – № 30. – P. 4819.
51. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease / S. Danese, S. Semeraro, A. Papa [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2005. – Vol. 11. – № 46. – P. 7227.
52. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life / Ø. Palm, T. Bernklev, B. Moum [et al.] // The Journal of rheumatology. – 2005. – Vol. 32. – № 9. – P. 1755-1759.
53. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD / T. Greuter, F. Rieder, T. Kucharzik [et al.] // Gut. – 2021. – Vol. 70. – № 4. – P. 796-802.
54. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience / J. Hyams, J. Markowitz, A. Otley [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2005. – Vol. 41. – № 4. – P. 416-421.
55. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study / D. Turner, A.R. Otley, D. Mack [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – № 2. – P. 423-432.
56. Wong, K. Growth delay in inflammatory bowel diseases: significance, causes, and management / K. Wong, D. M. Isaac, E. Wine // Digestive Diseases and Sciences. – 2021. – Vol. 66. – P. 954-964.
57. Sawczenko, A. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland / A. Sawczenko, B.K. Sandhu // Archives of disease in childhood. – 2003. – Vol. 88. – № 11. – P. 995-1000.
58. Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects / A. Majnemer, C. Limperopoulos, M. Shevell [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2008. – Vol. 153. – № 1. – P. 55-60. e1.
59. Опыт применения ведолизумаба у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника: моноцентровое исследование / А. С. Потапов, Г. Б.

Мовсисян, А. П. Фисенко [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21. – № 4. – С. 5-15. – DOI: 10.20953/1727-5784-2023-4-5-15.

60. An examination of appetite and disordered eating in active Crohn's disease / R.A. Wardle, G. Thapaliya, A. Nowak [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2018. – Vol. 12. – № 7. – P. 819-825.

61. Crooks, B. Diet and inflammatory bowel disease: thoughts on food, perceptions and beliefs / B. Crooks, J. McLaughlin, J.K. Limdi // Digestive Diseases. – 2019. – Vol. 37. – № 6. – P. 486-487.

62. Szilagyi, A. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases / A. Szilagyi, P. Galiatsatos, X. Xue // Nutrition Journal. – 2015. – Vol. 15. – P. 1-13.

63. Impact of TNF- α inhibitors on body weight and BMI: a systematic review and meta-analysis / O. Patsalos, B. Dalton, J. Leppanen [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2020. – Vol. 11. – P. 481.

64. De Luca, F. Regulatory Role for Growth Hormone in Statural Growth: IGF-Dependent and IGF-Independent Effects on Growth Plate Chondrogenesis and Longitudinal Bone Growth / F. De Luca // Pediatric endocrinology reviews: PER. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 33-38.

65. Amaral, J. M. High frequency of methotrexate intolerance in longstanding rheumatoid arthritis: using the methotrexate intolerance severity score (MISS) / J.M. Amaral, M.J.M. Brito, A.M. Kakehasi // Advances in Rheumatology. – 2020. – Vol. 60. – P. 43.

66. Lewis, J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease / J.D. Lewis // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – № 6. – P. 1817-1826. e2.

67. Динамика лейкоцитарных показателей крови при различной активности воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.Л. Семикина, В.С. Цветкова, А.С. Потапов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 148-156.

68. Кузнецова, Д.А. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / Д.А. Кузнецова, С.В. Лапин, О.Б. Щукина // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 6. – С. 364-374.
69. Цветкова, В. С. Прогностические модели риска эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита у детей / В.С. Цветкова, А.С. Потапов, Е.Л. Семикина // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 284.
70. Болотова, Е.В. Новые диагностические возможности определения активности язвенного колита: роль нейтрофилов / Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12. – № 4 (66). – С. 285-292.
71. Neutrophil-to-monocyte ratio is the better new inflammatory marker associated with rheumatoid arthritis activity / J. M. A. S. Obaid, M.M.A. Almjydy, M.A.Q. Garban [et al.] // Health Science Reports. – 2023. – Vol. 6. – № 8. – P. e1478.
72. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, neutrophil-monocyte ratio, and lymphocyte-monocyte ratio in estimating disease activity in patients with ulcerative colitis / M. Sina, X. Pemaj, A. Ilir [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2022. – Vol. 16. – P. i250-i250.
73. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis / M.Y. Akpınar, Y.O. Ozin, M. Kaplan [et al.] // Journal of medical biochemistry. – 2018. – Vol. 37. – № 2. – P. 155.
74. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Marker for Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis / N. Ishida, S. Takahashi, Y. Asai [et al.] // Immuno. – 2021. – Vol. 1. – № 4. – P. 360-368.
75. Utility of four machine learning approaches for identifying ulcerative colitis and Crohn's disease / J. Pei, G. Wang, Y. Li [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 10. – № 1.
76. Peripheral blood routine parameters-based MLP-ANN model discrimination of ulcerative colitis from Crohn's disease and prediction of disease activity / J. Pei, Y. Wu, Y. Li [et al.] – 2023. – DOI:10.21203/rs.3.rs-2415021/v1.

77. Monocytosis and a low lymphocyte to monocyte ratio are effective biomarkers of ulcerative colitis disease activity / C.E. Churfane, L. Gessel, D. Cirillo [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2015. – Vol. 21. – № 8. – P. 1769-1775.
78. Age-and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio / J. Moosmann, A. Krusemark, S. Dittrich [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2022. – Vol. 44. – № 2. – P. 296-301.
79. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity / A.M. Okba, M.M. Amin, A.S. Abdelmoaty [et al.] // *Autoimmunity Highlights*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-9.
80. Neutrophil-lymphocyte, Lymphocyte-monocyte, and Platelet-lymphocyte Ratios: Non-invasive Biomarkers for Assessing Inflammatory Bowel Disease Activity / D.M. Patel [et al.] // *Recent Advances in Inflammation & Allergy Drug Discovery*. – 2024.
81. Are Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte, and Lymphocyte-to-Monocyte Ratios Predictive of Postoperative Complications and Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease? / G.K. Tuncer, K. Tuncer, S. Aydoğan [et al.] // *Turk J Colorectal Dis*. – 2023. – Vol. 33. – № 1. – P. 13-17.
82. Mangoni, A.A. The diagnostic role of the systemic inflammation index in patients with immunological diseases: a systematic review and meta-analysis / A.A. Mangoni, A. Zinellu // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 27.
83. Systemic Immune-Inflammation Index: unveiling the Diagnostic Potential in Ulcerative Colitis through a Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis / A. Elgenidy, O. Alomari, T. Emad [et al.] // *Gastroenterology & Endoscopy*. – 2024. – № 3(1). – DOI:10.1016/j.gande.2024.10.003.
84. Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients / Y. Xie, T. Zhuang, Y. Ping [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2021. – Vol. 517. – P. 122-126.
85. Serum biomarkers for inflammatory bowel disease / P. Chen, G. Zhou, J. Lin [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 123.

86. Pediatric Inflammatory Bowel Disease / P. Mamula, J.R. Kelsen, A.B. Grossman [et al.] // Springer Nature Switzerland - Fourth Edition, 2023. – 861 p. – ISBN 978-3-031-14743-2.
87. A multicenter evaluation of a point of care CRP Test / V. Scharnhorst, P.G. Noordzij, A. Lutz [et al.] // Clinical biochemistry. – 2019. – Vol. 71. – P. 38-45.
88. Desai, D. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease / D. Desai, W.A. Faubion, W.J. Sandborn // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2007. – Vol. 25. – №. 3. – P. 247-255.
89. Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis / G. Caliendo, G. D'Elia, J. Makker [et al.] // Advances in Medical Sciences. – 2023. – Vol. 68. – № 2. – P. 386-395.
90. Diagnostic utility of non-invasive tests for inflammatory bowel disease: an umbrella review / J.T. Shi, Y. Zhang, Y. She [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 920732.
91. Wagatsuma, K. Role of biomarkers in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease / K. Wagatsuma, Y. Yokoyama, H. Nakase // Life. – 2021. – Vol. 11. – № 12. – P. 1375.
92. D'Inca, R. Biomarkers in IBD: What to Utilize for the Diagnosis? / R. D'Inca, G. Sturniolo // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13. – № 18. – P. 2931.
93. Waldner, M.J. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development / M.J. Waldner, M.F. Neurath // Seminars in immunology. – Academic Press, 2014. – Vol. 26. – № 1. – P. 75-79.
94. Serum cytokines MCP-1 and GCS-F as potential biomarkers in pediatric inflammatory bowel disease / A. Ott, E. Tutdibi, S. Goedicke-Fritz [et al.] // Plos one. – 2023. – Vol. 18. – № 11. – P. e0288147.
95. Although IL-6 trans-signaling is sufficient to drive local immune responses, classical IL-6 signaling is obligate for the induction of T cell-mediated autoimmunity / R. Lissilaa, V. Buatois, G. Magistrelli [et al.] // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185. – № 9. – P. 5512-5521.

96. Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity / K.A. Kuhn, H.M. Schulz, E.H. Regner [et al.] // *Mucosal immunology*. – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 357-368.
97. Deletion of IL-6 exacerbates colitis and induces systemic inflammation in IL-10-deficient mice / M. Ye, M.E. Joosse, L. Liu [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2020. – Vol. 14. – № 6. – P. 831-840.
98. Shahini, A. Role of interleukin-6-mediated inflammation in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: focus on the available therapeutic approaches and gut microbiome / A. Shahini, A. Shahini // *Journal of cell communication and signaling*. – 2023. – Vol. 17. – № 1. – P. 55-74.
99. Atreya, R. New therapeutic strategies for treatment of inflammatory bowel disease / R. Atreya, M.F. Neurath // *Mucosal immunology*. – 2008. – Vol. 1. – № 3. – P. 175-182.
100. Cantor, M.J. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease / M.J. Cantor, P. Nickerson, C.N. Bernstein // *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. – 2005. – Vol. 100. – № 5. – P. 1134-1142.
101. Interactions among interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-6 (-174) G/C polymorphism in the pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis / B. Takač, S. Mihaljević, L. Glavaš-Obrovac [et al.] // *Acta Clinica Croatica*. – 2020. – Vol. 59. – № 1. – P. 67.
102. Association of serum interleukin-6 and soluble interleukin-2-receptor levels with disease activity status in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study / E. Mavropoulou, N.C. Mechie, R. Knoop [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – P. e0233811.
103. Alhendi, A. The dual role of interleukin-6 in Crohn's disease pathophysiology / A. Alhendi, S.A. Naser // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1295230.
104. C-reactive protein/albumin ratio and IL-6 are associated with disease activity in patients with ulcerative colitis / W. Feng, L. Zhu, Y. Liu [et al.] // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2023. – Vol. 37. – № 3. – P. e24843.

105. Role of Serum Interleukin-6, Interleukin-1 β and Interleukin-10 in Assessment of Disease Activity and Nutritional Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease / M. Godala, E. Gaszyńska, K. Walczak [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 18. – P. 5956.
106. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin / M. Steinbakk, C.F. Naess-Andresen, E. Lingaas [et al.] // *The Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – № 8718. – P. 763-765.
107. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD / S.M. Haisma, P.F. van Rheenen, L. Wagenmakers [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2020. – Vol. 105. – № 10. – P. 996-998.
108. Van Rheenen, P.F. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis / P.F. Van Rheenen, E. Van de Vijver, V. Fidler // *Bmj*. – 2010. – Vol. 341. – P. c3369.
109. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review / I.D. Kostakis, K.G. Cholidou, A.G. Vaiopoulos [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2013. – Vol. 58. – P. 309-319.
110. The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders. A position paper of the ESPGHAN Gastroenterology Committee / C.R. Koninckx, E. Donat, M.A. Benninga [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021 – Vol. 72(4). – P. 617-640.
111. Щербакова, О. В. Клинико-патогенетическое обоснование хирургической тактики лечения осложненных форм болезни Крона у детей : специальность 14.01.19 «Детская хирургия» ; 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Щербакова Ольга Вячеславовна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва, 2020. – 347 с.
112. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? / P. Molander, M. Färkkilä, A. Ristimäki [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2015. – Vol. 9. – № 1. – P. 33-40.

113. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J.A. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – № 1. – P. 15-22.
114. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification / A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2011. – Vol. 17. – № 6. – P. 1314-1321.
115. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей / Е. А. Корниенко, А. И. Хавкин, Е. Н. Федулова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019. – № 11(171). – С. 100-134. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134.
116. Mary, J.Y. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) / J.Y. Mary, R. Modigliani // *Gut*. – 1989. – Vol. 30. – № 7. – P. 983-989.
117. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD / M. Daperno, G. D'Haens, G. Van Assche [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2004. – Vol. 60. – № 4. – P. 505-512.
118. Винокурова, А. В. Оптимизация диагностики активности воспалительного процесса и оценка эффективности терапии у детей с язвенным колитом : специальность 3.1.21 «Педиатрия» ; 3.1.11 «Детская хирургия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Винокурова Анна Валерьевна; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 185 с.
119. Schroeder, K.W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis / K.W. Schroeder, W.J. Tremaine, D.M. Ilstrup // *New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 317. – № 26. – P. 1625-1629.
120. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) / S.P.L. Travis, D. Schnell, P. Krzeski [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – № 4. – P. 535-542.

121. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD / D. Turner, A. Ricciuto, A. Lewis [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – № 5. – P. 1570-1583.
122. Peyrin–Biroulet, L. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? / L. Peyrin–Biroulet, A. Bressenot, W. Kampman // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12. – № 6. – P. 929-934. e2.
123. Association between inflammatory bowel disease and cancer risk: evidence triangulation from genetic correlation, Mendelian randomization, and colocalization analyses across East Asian and European populations / D. Liu, M. Cao, H. Wang [et al.] // *BMC medicine*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 137.
124. Definitions of histological abnormalities in inflammatory bowel disease: An ECCO position paper / R. Feakins, P. Borralho Nunes, A. Driessen [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2024. – Vol. 18. – № 2. – P. 175-191.
125. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, И.В. Маев [и др.] // *Архив патологии*. – 2017. – Т. 79. – № 3. – С. 3-9.
126. Development and validation of a histological index for UC / M.H. Mosli, B.G. Feagan, G. Zou [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P. 50-58.
127. Development and validation of the Nancy histological index for UC / A. Marchal-Bressenot, J. Salleron, C. Boulagnon-Rombi [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – № 1 – P. 43-49.
128. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis / K. Geboes, R. Riddell, A. Ost [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – № 3. – P. 404-409.
129. Validation of the 'Inflammatory Bowel Disease—Distribution, Chronicity, Activity [IBD-DCA] Score' for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease / C. Lang-Schwarz, M. Angeloni, A. Agaimy [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – Vol. 15. – № 10. – P. 1621-1630.

130. Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника / А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц, Л.С. Селиванова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – № 32(2). – С. 73-84.
131. Impact of drug approval pathways for paediatric inflammatory bowel disease / E. Crowley, C. Ma, M. Andic [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2022. – Vol. 16. – № 2. – P. 331-335.
132. Nationwide real-world exclusive enteral nutrition practice over time: persistence of use as induction for pediatric Crohn's disease and emerging combination strategy with biologics / D.I.F. Wands, L. Gianolio, D.C. Wilson [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases. – 2024. – Vol. 30. – № 8. – P. 1258-1263.
133. Reverse-engineered exclusive enteral nutrition in pediatric Crohn's disease: A pilot trial / D. Lee, K. Braly, M. Nuding [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2024. – Vol. 78. – № 5. – P. 1135-1142.
134. Энтэральное питание у детей с болезнью Крона: значение и основные принципы / Т.Э. Боровик, А.С. Потапов, Е.А. Рославцева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 70-82.
135. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Хавкин, А.В. Налетов, П.В. Шумилов [и др.] // Вопросы детской диетологии, 2024. – Т. 22. – №1 – С. 51–62.
136. ECCO Consensus on Dietary Management of Inflammatory Bowel Disease / V. Svolos, H. Gordon, M.C.E. Lomer [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2025. – P. jjaf122.
137. AGA clinical practice update on diet and nutritional therapies in patients with inflammatory bowel disease: expert review / J.G. Hashash, J. Elkins, J.D. Lewis [et al.] // Gastroenterology. – 2024. – Vol. 166. – № 3. – P. 521-532.
138. Veloso, P. M. Mesalazine and inflammatory bowel disease—From well-established therapies to progress beyond the state of the art / P.M. Veloso, R. Machado, C. Nobre // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2021. – Vol. 167. – P. 89-103.

139. Особенности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника в педиатрической практике / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, И. С. Самолыго, Е. В. Борисова, А. В. Горелов, А. А. Шавров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025. – Т. 70. – № 2. – С. 59-69.
140. Factors associated with early outcomes following standardised therapy in children with ulcerative colitis (PROTECT): a multicentre inception cohort study / J.S. Hyams, S. Davis, D.R. Mack [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 2. – № 12. – P. 855-868.
141. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) expression is downregulated in patients with active ulcerative colitis / J.K. Yamamoto-Furusho, A. Peñaloza-Coronel, F. Sánchez-Muñoz [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2011. – Vol. 17. – № 2. – P. 680-681.
142. Herfarth, H. 5-Aminosalicylic acid chemoprevention in inflammatory bowel diseases: is it necessary in the age of biologics and small molecules? / H. Herfarth, S.R. Vavricka // *Inflammatory Intestinal Diseases*. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 28-35.
143. Şentürk, Ö. Use of 5-ASA in Ulcerative Colitis in the Era of Biologics / Ö. Şentürk, U. Korkmaz – 2024. – DOI:10.5772/intechopen.1007709.
144. Gonzalez, M. 5-Aminosalicylate Therapy / M. Gonzalez, M. Stephens // *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – P. 339-347.
145. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis / J.K. Marshall, M. Thabane, A.H. Steinhart [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – № 1. – CD004115.
146. Efficacy of oral, topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis / B. Barberio, J.P. Segal, M.N. Quraishi [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – Vol. 15. – № 7. – P. 1184-1196.
147. Mesalamine enemas for induction of remission in oral mesalamine-refractory pediatric ulcerative colitis: a prospective cohort study / A. Levine, B. Yerushalmi, M. Kori [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – Vol. 11. – № 8. – P. 970-974.

148. 5-aminosalicylate maintenance is not superior to no maintenance in patients with newly diagnosed Crohn's disease – A nationwide cohort study / O. Atia, I. Goren, T.S. Fischler [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2023. – Vol. 57. – № 9. – P. 1004-1013.
149. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment / H. Gordon, S. Minozzi, U. Kopylov [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2024. – Vol. 18. – № 10. – P. 1531-1555.
150. A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease / J.W. Singleton, R.W. Summers, F. Jr. Kern [et al.] // *Gastroenterology*. – 1979. – Vol. 77. – № 4. – P. 887-897.
151. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment / H. Malchow, K. Ewe, J.W. Brandes [et al.] // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86. – № 2. – P. 249-266.
152. Trends of 5-aminosalicylate medication use in patients with Crohn disease / M. Noureldin, S. Cohen-Mekelburg, A. Mahmood [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 516-521.
153. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые / Ю.А. Шельгин, В.Т. Ивашкин, С.И. Ачкасов [и др.] // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 10-49.
154. Dolinger, M. Crohn's disease / M. Dolinger, J. Torres, S. Vermeire // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 403. – № 10432. – P. 1177-1191.
155. Updated management of acute severe ulcerative colitis: From steroids to novel medical strategies / L. Calmèjane, D. Laharie, J. Kirchgessner [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2023. – Vol. 11. – № 8. – P. 722-732.
156. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease / J. Markowitz, J. Hyams, D. Mack [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – Vol. 4. – № 9. – P. 1124-1129.
157. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children / J. Hyams, J. Markowitz, T. Lerer [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2006. – Vol. 4. – № 9. – P. 1118-1123.

158. Kandavel, P. Reduced systemic corticosteroid use among pediatric patients with inflammatory bowel disease in a large learning health system / P. Kandavel, S.J. Eder, J. Adler // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2021. – Vol. 73. – № 3. – P. 345-351.
159. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX™ and tailored delivery to the gut / G. Fiorino, W. Fries, S.A. De La Rue [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 17. – № 17. – P. 1851-1857.
160. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children / A. Levine, E. Broide, M. Stein [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2002. – Vol. 140. – № 1. – P. 75-80.
161. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial / J.C. Escher, European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2004. – Vol. 16. – № 1. – P. 47-54.
162. Adherence to Azathioprine/6-Mercaptopurine in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Diseases: A Multimethod Study / M. M. Alsous, A.F. Hawwa, C. Imrie [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 2020. – №. 1. – P. 9562192.
163. Chang, J.Y. Thiopurine therapy in patients with inflammatory bowel disease: a focus on metabolism and pharmacogenetics / J.Y. Chang, J.H. Cheon // *Digestive diseases and sciences*. – 2019. – Vol. 64. – P. 2395-2403.
164. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease / J. Markowitz, K. Grancher, N. Kohn [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – №. 4. – P. 895-902.
165. Dubinsky, M.C. 6-Mercaptopurine and Azathioprine Use in Ulcerative Colitis / M.C. Dubinsky // *Ulcerative Colitis*. – CRC Press, 2024. – P. 203-214.
166. Does Azathioprine induce endoscopic and histologic healing in pediatric inflammatory bowel disease? A prospective, observational study / F.P. Giugliano, C. Strisciuglio, M. Martinelli [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2018. – Vol. 50. – № 3. – P. 240-246.

167. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD / K. Benkov, Y. Lu, A. Patel [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2013. – Vol. 56. – № 3. – P. 333-340.
168. Pharmacogenomic assessment of genes implicated in thiopurine metabolism and toxicity in a UK cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease / T. Coelho, G. Cheng, S. Lewis [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2025. – Vol. 31. – № 2. – P. 362-375.
169. Adverse events of thiopurine therapy in pediatric inflammatory bowel disease and correlations with metabolites: a cohort study / J.Z. Jagt, C.D. Pothof, H.J.C. Buijter [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2022. – Vol. 67. – P. 241-251.
170. Usefulness of measuring thiopurine metabolites in children with inflammatory bowel disease and autoimmunological hepatitis, treated with azathioprine / K. Bąk-Drabik, P. Adamczyk, J. Duda-Wrońska [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2021. – Vol. 2021. – № 1. – P. 9970019.
171. Usefulness of thiopurines therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease / Z. Chadli, I. Hannachi, N. Ben Fredj [et al.] // *Therapies*. – 2025. – DOI: 10.1016/j.therap.2025.03.001.
172. Systematic review: Methotrexate – A poorly understood and underused medication in inflammatory bowel disease / L. Sequier, B. Caron, D. Loeuille [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2024. – Vol. 60. – № 6. – P. 686-700.
173. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study / S. Ardizzone, S. Bollani, G. Manzionna [et al.] // *Digestive and liver disease*. – 2003. – Vol. 35. – № 9. – P. 619-627.
174. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease / B. Boyle, L. Mackner, C. Ross, J. Moses [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2010. – Vol. 51. – № 6. – P. 714-717.
175. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the medical management of pediatric luminal Crohn's disease / D.R. Mack, E.I. Benchimol, J. Critch

- [et al.] // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 2. – № 3. – P. e35-e63.
176. Dulai, P.S. Methotrexate monotherapy for induction and maintenance of clinical remission in ulcerative colitis: dead on arrival / P.S. Dulai // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155. – № 4. – P. 967-969.
177. Khayatan, D. The Role of Topical Tacrolimus in the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review / D. Khayatan, D.A. Lemberg, A.S. Day // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 18. – P. 5518.
178. Baker, K.F. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? / K.F. Baker, J.D. Isaacs // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2018. – Vol. 77. – № 2. – P. 175-187.
179. Are steroids still useful in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease? A retrospective, population-based study / B. Sicilia, L. Arias, G. Hontoria [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 651685.
180. The inexorable increase of biologic exposure in paediatric inflammatory bowel disease: a Scottish, population-based, longitudinal study / C.J. Burgess R. Jackson, I. Chalmers [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 56. – № 10. – P. 1453-1459.
181. Infliximab therapy for children with moderate to severe ulcerative colitis: a step-up versus a top-down strategy / M.J. Kim, E. Kim, B. Kang [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2021. – Vol. 62. – №. 7. – P. 608.
182. Personalized therapy in inflammatory bowel disease / P. Calderón, P. Núñez, P. Nos [et al.] // *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. – 2024. – № 47(7). – P. 763-770.
183. Молекулярные основы эффективности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / Л.М. Мосина, О.А. Киловатая, Л.В. Матвеева [и др.] // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. – 2024. – № 2. – С. 85.

184. Intravenous versus subcutaneous infliximab in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / J.D. Chetwood, Y. Tran, S. Subramanian [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2024. – Vol. 18. – № 9. – P. 1440-1449.
185. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children / J. Hyams, W. Crandall, S. Kugathasan, A. Griffiths, A. Olson, J. Johanns [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – № 132(3). – P. 863-873.
186. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis / J. Hyams, L. Damaraju, M. Blank, J. Johanns, C. Guzzo, H.S. Winter [et al.] // *Clinical Gastroenterology and hepatology*. – 2012. – № 10(4). – P. 391-399.
187. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring / A. Assa, M. Matar, D. Turner, E. Broide, B. Weiss, O. Ledder [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – № 157(4). – P. 985-996.
188. Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab / M. Cozijnsen, V. Duif, F. Kokke, A. Kindermann, P. van Rheenen, T. de Meij [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2015. – № 60(2). – P. 205-210.
189. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children / J. S. Hyams, A. Griffiths, J. Markowitz [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143. – № 2. – P. 365-374. e2.
190. Long-term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease / W.A. Faubion, M. Dubinsky, F.M. Ruemmele, J. Escher [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2017. – № 23(3). – P. 453-460.
191. Subcutaneous administration of monoclonal antibodies: pharmacology, delivery, immunogenicity, and learnings from applications to clinical development / J.D. Davis, M. Bravo Padros, D.J. Conrado [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2024. – Vol. 115. – № 3. – P. 422-439.

192. Maintenance golimumab treatment in pediatric UC patients with moderately to severely active UC: PURSUIT PEDS PK long-term study results / J.S. Hyams, C.D. O'Brien, L. Padgett [et al.] // *Crohn's & Colitis* 360. – 2020. – Vol. 2. – № 4. – P. otaa063.
193. Monoclonal antibodies against pediatric ulcerative colitis: a review of clinical progress / D. Curci, M. Lucafò, G. Decorti [et al.] // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2024. – Vol. 24. – № 10. – P. 1133-1144.
194. Тагирова, А. Р. Качество жизни у детей с воспалительными заболеваниями кишечника : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Тагирова Аният Руфатовна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 177 с.
195. Louis, E. Advances in IBD / E. Louis // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2025. – Vol. 21. – № 3. – P. 181.
196. Ho, K.K. The safety and efficacy of ustekinumab in anti-TNF α refractory pediatric inflammatory bowel disease / K.K. Ho, D.L. Suskind, G.T. Wahbeh // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 31. – № 2. – P. 51-52.
197. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease / J.K. MacDonald, T.M. Nguyen, R. Khanna [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – № 11. – P. Cd007572.
198. Effectiveness and safety of ustekinumab for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review / S. Fang, S. Zhang, C. Zhang [et al.] // *Pediatric Drugs*. – 2023. – Vol. 25. – № 5. – P. 499-513.
199. Ustekinumab is safe and effective in pediatric patients with Crohn's disease / E.B. Mitchel, M.T. Dolinger, B.Constant [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2025. – № 80(4). – P. 653-663.
200. Safety, effectiveness, and treatment persistence of subcutaneous vedolizumab in IBD: a multicenter study from the United Kingdom / S.H. Lim, B. Gros, E. Sharma [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2024. – Vol. 30. – № 8. – P. 1284-1294.

201. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Intravenous Vedolizumab in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease: Results from the Phase 2 HUBBLE Study / J.S. Hyams, D. Turner, S.A. Cohen [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2022. – № 16(8). – P. 1243-1254.
202. Опыт применения ведолизумаба у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника: моноцентровое исследование / А.С. Потапов, Г.Б. Мовсисян, А.П. Фисенко, А.В. Винокурова, Д.В. Парахина, А.О. Анушенко, О.В. Усольцева, В.С. Цветкова // *Вопросы детской диетологии*. – 2023. – № 21(4). – С. 5-15. – DOI: 10.20953/1727-5784-2023-4-5-15.
203. Maintenance treatment with vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): 54-week outcomes of a multicentre, prospective, cohort study / O. Atia, Z. Shavit-Brunschwig, R. Lev-Tzion [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2025. – № 10(3). – P. 234-247.
204. Taxonera, C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis / C. Taxonera, D. Olivares, C. Alba // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 32-40.
205. Tofacitinib in pediatric ulcerative colitis: a retrospective multicenter experience / O. Ledder, M. Dolinger, M.C. Dubinsky [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2025. – Vol. 31. – № 2. – P. 425-431.
206. The role of tofacitinib in the treatment of acute severe colitis in children / G.A. Costaguta, C. Girard, V. Groleau [et al.] // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 7. – № 2. – P. 196-203.
207. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment / T. Raine, S. Bonovas, J. Burisch, T. Kucharzik, M. Adamina, V. Annese [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2022. – № 16(1). – P. 2-17.
208. Kappelman, M.D. Comparative Effectiveness of Anti-TNF in Combination with Low Dose Methotrexate vs Anti-TNF Monotherapy in Pediatrics Crohn's Disease (COMBINE) / M.D. Kappelman. – United States, 2015-2022. 2024. – № 165 (1). – P. 149-161.e7.

209. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease / J.F. Colombel, W.J. Sandborn, W. Reinisch, G. Mantzaris, A. Kornbluth [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – № 362(15). – P. 1383-1395.
210. Concerns and side effects of azathioprine during adalimumab induction and maintenance therapy for Japanese patients with Crohn's disease: a subanalysis of a prospective randomised clinical trial [DIAMOND study] / T. Hisamatsu, T. Matsumoto, K. Watanabe, H. Nakase [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2019. – № 13(9).
211. Biologic use patterns and predictors for non-persistence and switching of biologics in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study / Y.S. Jung, M. Han, S. Park [et al.] // *Digestive diseases and sciences.* – 2020. – Vol. 65. – P. 1436-1444.
212. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study / A. Blesl, L. Binder, C. Högenauer [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2021. – Vol. 54. – № 5 – P. 667-677.
213. Factors associated with discontinuation of anti-TNF inhibitors among persons with IBD: a population-based analysis / L.E. Targownik, A. Tennakoon, S. Leung [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2017. – Vol. 23. – № 3. – P. 409-420.
214. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: a systematic review / S. Khan, E. Rupniewska, M. Neighbors [et al.] // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* – 2019. – Vol. 44. – № 4. – P. 495-507.
215. P191 Drug survival of biologics in Crohn's disease treatment in Norway / S.S. Lirhus, M. Lie Høivik, Bjørn Moum [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis (ecco-jcc).* – 2019. – Vol. 13. – № Supplement_1. – P. S185-S186.
216. Long-term effectiveness and safety of anti-TNF in pediatric-onset inflammatory bowel diseases: A population-based study / M. Fumery, C. Dupont, D. Ley [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2024. – Vol. 56. – № 1. – P. 21-28.

217. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience / F.L. Cameron, M.L. Wilson, N. Basheer [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2015. – Vol. 100. – № 4. – P. 399-405.
218. Durability of the first biologic in children and adults with ulcerative colitis: a nationwide study from the epi-IIRN / O. Atia, C. Friss, G. Focht [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2025. – Vol. 31. – № 3. – P. 617-624.
219. Real-world pattern of biologic use in patients with inflammatory bowel disease: treatment persistence, switching, and importance of concurrent immunosuppressive therapy / C. Chen, A.G. Hartzema, H. Xiao [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2019. – Vol. 25. – № 8. – P. 1417-1427.
220. Язвенный колит и болезнь Крона в детском возрасте: актуальные вопросы и решения / А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, Е.Е. Бессонов [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. 146-156.
221. Predicting outcomes in pediatric crohn’s disease for management optimization: systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program / A. Ricciuto, M. Aardoom, E. Orlanski-Meyer [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – № 1. – P. 403-436. e26.
222. Colman, R.J. Predicting therapeutic response in pediatric ulcerative colitis – a journey towards precision medicine / R.J. Colman, J. Dhaliwal, M.J. Rosen // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 634739.
223. Colorectal cancer associated with pediatric inflammatory bowel disease: a case series / M.J. Kim, J.S. Ko, M. Shin [et al.] // *BMC pediatrics*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 504.
224. Prevalence of irritable bowel syndrome based on Rome IV criteria in patients in biochemical and endoscopic remission from newly diagnosed inflammatory bowel disease: one-and three-year results (the IBSen III Cohort) / B.C. Olsen, R. Opheim, V.A. Kristensen [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2025. – Art. izaf047. – DOI: 10.1093/ibd/izaf047.
225. СРК-подобные расстройства при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: патогенез и диагностический поиск / А.И. Хавкин, А.В. Налетов, Т.В.

Габруская [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2025. – Т. 23. – № 2. – С. 41-49.

226. Хигер, А. Ю. Клинико-инструментальные и лабораторные маркеры ранней диагностики пневмонии и оптимизация стартовой терапии у детей дошкольного возраста : специальность 3.1.21 «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Хигер Алёна Юрьевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 159 с.

227. World Health Organization: official website. Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. – 2006. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>.

228. Subbotina, O. A. The Evolution of Biomarkers of Magnetic Resonance Enterography to Quantify Inflammation in Crohn's Disease / O. A. Subbotina, A. Y. Letyagin, M. V. Rezakova // 2019 International Multi-Conference on Engineering, Computer and Information Sciences (SIBIRCON). – Novosibirsk, Russia, 2019. – P. 0338-0343. – DOI: 10.1109/SIBIRCON48586.2019.8958252.

229. Прохоренкова, М. О. Современные возможности определения состояния тонкой кишки для оценки активности процесса и эффективности терапии болезни Крона у детей : специальность 3.1.21 «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Прохоренкова Марина Олеговна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 236 с.

230. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска и других показателей у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и их влияния на выживаемость / А. А. Гильманов, С. Д. Маянская, А. Ф. Усманова, И. Р. Искандаров // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23. – № 4. – С. 65-72. – DOI: 10.32000/2072-1757-2025-4-65-72.

231. Сафина, Э. Р. Диагностика и коррекция нарушений нутритивного статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника : специальность 3.1.21 «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Сафина Эльнара Равиловна ; ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. – Казань, 2024. – 194 с.
232. Эндоскопические признаки, ассоциированные с высоким риском развития рака желудка, у пациентов с хроническим гастритом / И. Ю. Коржева, Е. Н. Лактюнькина, А. М. Алиев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2025. – № 3. – С. 12-19. – DOI 10.17238/2072-3180-2025-3-12-19.
233. Имплантация протеза полового члена: этиологические особенности пациентов и выводы / Д. А. Юрасов, М. К. Меньщиков, К. А. Меньщиков, М. Н. Шатохин // Сибирский медицинский вестник. – 2024. – Т. 8. – № 1. – С. 21-26. – DOI: 10.31549/2541-8289-2024-8-1-21-26.
234. Fife, D.A. Common, uncommon, and novel applications of random forest in psychological research / D.A. Fife, J. D’Onofrio // Behavior Research Methods. – 2023. – Vol. 55. – № 5. – P. 2447-2466.
235. Лишута, А. С. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональное состояние сосудов у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью : специальность 3.1.20 «Кардиология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Лишута Алексей Сергеевич ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 324 с.
236. Сушенцов, Е. А. Стратегия хирургического лечения больных с опухолями костей таза : специальность 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» ; 3.1.8 «Травматология и ортопедия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Сушенцов Евгений Александрович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 298 с.
237. Туркина, А. А. Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени : специальность 3.1.30 «Гастроэнтерология и

диетология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Туркина Анастасия Андреевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 134 с.

238. Paediatric inflammatory bowel disease: a multi-stakeholder perspective to improve development of drugs for children and adolescents / N.M. Croft, L. de Ridder, A.M. Griffiths [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2023. – Vol. 17. – № 2. – P. 249-258.

239. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review / J.E. Axelrad, K.H. Cadwell, J.F. Colombel [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 17562848211004493.

240. Halfvarson, J. Genetic epidemiology of inflammatory bowel disease, early twin and family studies / J. Halfvarson // *Molecular genetics of inflammatory bowel disease*. – Cham : Springer International Publishing, 2019. – P. 25-45.

241. Age, disease symptoms, and depression are associated with body image dissatisfaction in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease / G. Cushman, M.G. Stolz, S. Shih [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2021. – Vol. 72. – № 3. – P. e57-e62.

242. Свидетельство о регистрации базы данных №2025621211 Российская Федерация. База данных пациентов от 0 до 17 лет с воспалительными заболеваниями кишечника, наблюдаемых в клинике детских болезней сеченовского центра материнства и детства с 2013 по 2024 годы: № 2025620783: заявл. 12.03.2025; опубл. 17.03.2025 / Эрдес С. И., Яблокова Е. А., Самолыго И. С., Римская А. М., Сичинава И. В., Борисова Е. В., Шавров А. А., Ибрагимов С. И., Тертычный А. С., Демура Т. А., Руденко Е. Е., Пачуашвили Н. В., Стрибуль П. А., Грибова Э. П. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 3.

243. Development and validation of an interleukin-6 nomogram to predict primary non-response to infliximab in Crohn's disease patients / Y. Chen, H. Li, Q. Feng [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 654985.

244. Zhang, L. Efficacy of early biologic therapy versus late/conventional therapy in children and adolescents with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis / L. Zhang, Z. Jin, J. Hao // Saudi Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 29. – № 5. – P. 259-268.
245. Use, durability, and risks for discontinuation of initial and subsequent biologics in a large pediatric-onset IBD cohort / J.L. Kaplan, C. Liu, E.C. King [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2023. – Vol. 76. – № 5. – P. 566-575.
246. Real-Life Durability and Risk Factors for Biologic Discontinuation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Results from the Sigenp IBD Registry / S. Lega, V. Dipasquale, G. D'Arcangelo [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2025. – P. jjaf164.