

*На правах рукописи*



**Римская Алена Михайловна**

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

**Горелов Александр Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бельмер Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт материнства и детства, кафедра госпитальной педиатрии № 2, профессор кафедры

**Печкуров Дмитрий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа иммуноопосредованных заболеваний, объединяющих две нозологии – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [Головенко О.В., 2022]. Заболеваемость ВЗК постоянно растет, прогнозируется что распространенность ЯК и БК к 2030 году вырастет в 2-6 раз. [J.J. Ashton, F.M., 2022] Целью терапии является достижение клинко-лабораторной, эндоскопической и морфологической ремиссии, что требует проведение частых обследований, в том числе с применением анестезиологического обеспечения. [D’Arcangelo G., 2024]. Это обуславливает необходимость поиска менее инвазивных маркеров, которые бы отражали активность заболевания, а также были доступны в амбулаторных и стационарных условиях. Исследуются нейтрофильно-моноцитарный (NMR), лимфоцитарно-моноцитарный (LMR) и системный иммуновоспалительный индексы (SII), коррелирующие как с активностью заболевания, так и с классическими маркерами воспаления [ J. Pei, 2024, Mangoni, A.A., 2024.].

В терапии ВЗК у детей, согласно рекомендациям ведущих мировых сообществ, используется принцип «снизу вверх», при котором начинают лечение с препаратов 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, при неэффективности подключают иммуносупрессоры и затем генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) [D. Turner, 2018, Van Rhee P.F., 2021]. В настоящее время, показанием для назначения генно-инженерной биологической терапии детям с ВЗК является неэффективность базисной терапии, стероидорезистентность, стероидозависимость, а также нарушение минеральной плотности костной ткани, задержка роста и неблагоприятный фенотип для БК [Болезнь Крона у детей. Язвенный колит у детей. Клинические рекомендации 2024, 2025]. При этом использование биологических препаратов, несмотря на длительную историю их применения, связано с рядом ограничений: малое количество разрешенных препаратов в детском возрасте, первичная неэффективность и потеря ответа [J.L. Kaplan, 2023].

Учитывая все вышеописанные сложности в диагностике и терапии ВЗК у детей, вопрос о поиске новых малоинвазивных маркеров, определение индивидуальных показаний для своевременного назначения ГИБТ являются актуальными для изучения.

### Степень разработанности темы исследования

В литературе накоплен опыт в изучении интегральных гематологических индексов при ВЗК: NMR коррелирует с СРБ ( $r=0,62$ ) и ФК ( $r=0,51$ ), уровень LMR менее 2,88 предсказывает активную форму ВЗК), а SII значимо выше у лиц с ВЗК, чем в здоровой группе контроля ( $p < 0,001$ ). [M. Sina, 2022, J. Okba, 2019]. Комбинация классических маркеров активности и интегральных гематологических индексов повышает точность прогнозирования активности

заболевания AUC = 0,972 для ЯК и AUC = 0,832 для БК [Pei J., 2024]. Была продемонстрирована связь уровня IL-6 с тяжестью гистологических и эндоскопических проявлений ВЗК, а модель с включением уровня IL-6 способна предсказать первичную неэффективность инфликсимаба у бионаивных пациентов (AUC = 0,908) [Chen Y., 2021].

Вопросы тактики назначения и переключения биологической терапии, анализа факторов риска первичной неэффективности и потери ответа у детей остаются дискуссионными. Существуют единичные публикации, посвященные этой проблеме у детей, и они подчеркивают необходимость проведения крупных клинических исследований.

### **Цель и задачи исследования**

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

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить клиничко-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 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 (IL-6), а также их корреляция с классическими лабораторными маркерами воспаления, используемыми в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), фекальный кальпротектин (ФК)).

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 с помощью математической модели факторов риска переключения генно-инженерной биологической терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучены основные демографические, фенотипические и клиничко-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 клиничко-лабораторные предикторы раннего назначения и переключения биологической терапии. Полученные данные создают возможности для персонализации ведения пациентов и своевременной коррекции лечения.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. В ретроспективно-проспективное исследование было включено 193 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет, с воспалительными заболеваниями кишечника, наблюдавшихся в условиях гастроэнтерологического отделения. При проведении исследования использованы клиничко-anamнестические и лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов осуществлялась с помощью современных статистических методов. Полученные данные систематизированы и изложены в главах собственных исследований, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 03-23 от 16.02.2023 г.

### **Положения, выносимые на защиту**

У детей с высокой клиничко-лабораторной, эндоскопической и морфологической активностью воспалительных заболеваний кишечника, раннее назначение генно-инженерных 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.

#### **Степень достоверности и апробации 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: XVII конференции с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2022г.), научно-практической конференции четвертого Всероссийского форума с международным участием «Виртуоз педиатрии» (Москва, 2023г.), научно-практической конференции «Храним традиции и развиваем технологии» (Москва 2023г.), международной XVIII конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2023г.), научно-практической конференции в рамках пятого всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» (Москва, 2024г.), международной XIX конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2024г.), научно-практической конференции «10 лет работы Центра детской гастроэнтерологии Морозовской ДГКБ» (Москва, 2025г.), научно-практической конференции в рамках шестого всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным

участием «Виртуоз педиатрии» (Москва, 2025г.), научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика Л.А. Исаевой «Храним традиции и развиваем технологии» (Москва, 2025г.). Апробация работы проведена на расширенном методическом совещании сотрудников кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол №8 от 20 мая 2025 г.).

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования и его реализации, определение цели и задач, разработке дизайна, сборе данных, обработке полученных данных и научном обосновании результатов. Был проведен ретроспективно-проспективный анализ историй болезни детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Автором осуществлена курация пациентов, сбор и интерпретация результатов обследования, аналитический и статистический анализ, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования. Сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации, представлены результаты исследования на конференциях. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование 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.

### **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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное обсервационное 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

1. У 143 пациентов были проанализированы клинические, анамнестические, демографические, лабораторно-инструментальные особенности течения ВЗК 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 пациенты были поделены на 4 группы, в зависимости от времени назначения ГИБТ для клинической и лабораторно-инструментальной оценки эффективности терапии в зависимости от времени назначения ГИБТ: 1 группа – ГИБТ не назначена в течение года (ГИБТ нет), 2 группа – ГИБТ назначена на 2ой 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).

2. У 46 пациентов изучили уровень IL-6 для определения его корреляции с классическими маркерами активности заболевания, чувствительность и эффективность в качестве маркера активности заболевания, предиктора назначения и переключения ГИБТ.

3. У 91 пациента с ГИБТ и 102 биоинвазивных пациентов мы сравнили клинические, анамнестические, демографические и лабораторно-инструментальные особенности течения ВЗК для выявления фенотипических и клинико-лабораторных предикторов назначения ГИБТ.

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

Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование, клиническая оценка активности по индексам PCDAI и PUCAI, оценка роста и индекса массы тела методом стандартных отклонений. Изучались параметры общего анализа крови с расчетом NMR, LMR, SII, биохимический анализ крови, IL-6, фекальный кальпротектин, эзофагогастродуоденоскопия и илеоколоноскопия с лестничной биопсией.

**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 других систем органов (исключая проявления ВЗК), 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.

**Статистические методы исследования:** Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me), квартилей (Q1 – Q3). Сравнение количественных показателей выполнялось при помощи t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса. Мера эффекта - отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Анализ корреляционной связи проведен с помощью коэффициентов хи-квадрат Пирсона, ранговой корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась с помощью V Крамера. Прогностические модели разрабатывались методом линейной и логистической регрессии, с мерой определенности R<sup>2</sup>

Найджелкерка. Дискриминационная способность анализировалась методом ROC-кривых. Значение в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Был применен алгоритм машинного обучения методом случайного леса (Random Forest). Вычисления выполнялись в среде Python 3.9 с использованием библиотек scikit-learn, pandas и numpy. Визуализация результатов осуществлялась средствами matplotlib.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика демографических и клинико-диагностических показателей активности воспалительных заболеваний кишечника у детей

В исследовании приняли участие 193 пациента, из них 119 (61,7%) – с БК и 74 (38,3%) – с ЯК. Средний возраст участников составил 14 (11,00 – 17,00) лет, при этом возраст дебюта заболевания был статистически значимо ниже при ЯК ( $p < 0,046$ ). Количество мальчиков преобладало над девочками (58,0% против 42,0%). Среди триггерных факторов развития ВЗК примерно у 1 из 10 пациентов встречались кишечные инфекции в анамнезе, почти у четверти пациентов при обеих нозологиях встречались аутоиммунные заболевания до постановки диагноза ВЗК. Отягощенный наследственный анамнез был выявлен у 8,4% с БК и 17,6% с ЯК.

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, и около 50% с БК. 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. Внекишечные проявления несколько чаще встречались у пациентов с БК (57,1%) (Рисунок 2) чем с ЯК (43,2%) (Рисунок 2), при этом самым частым ВКП был суставной синдром.

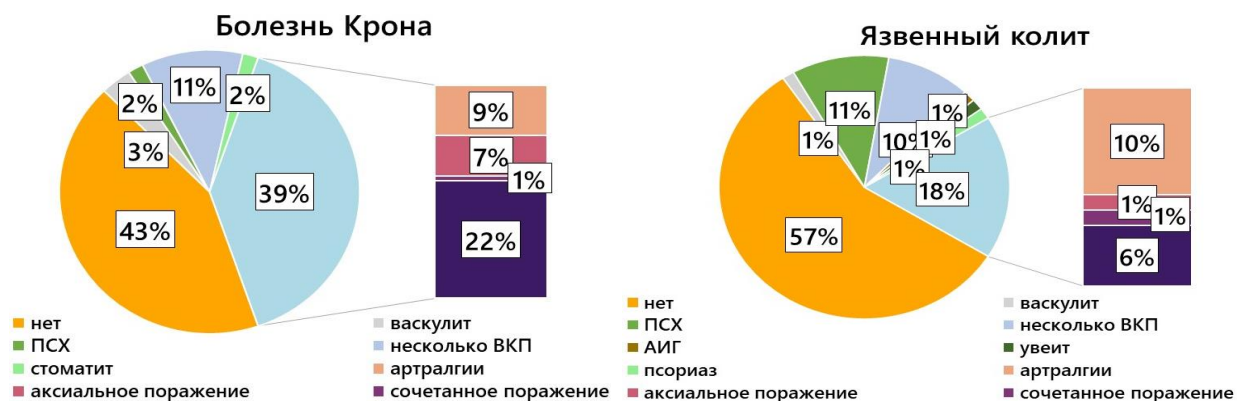


Рисунок 2 – Внекишечные проявления у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Оценивая протяженность поражения по парижской классификации (Рисунок 3), при БК наиболее часто, у трети пациентов, наблюдалось сочетание илеита и колита, а при ЯК у трети распространенный колит.

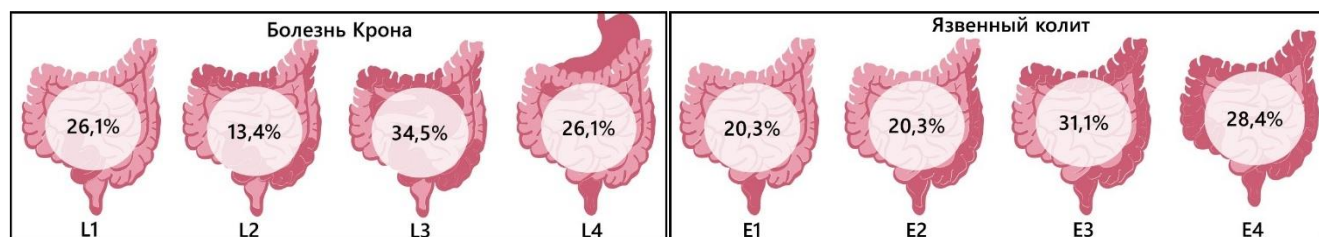


Рисунок 3 – Локализация болезни Крона и язвенного колита [Париж, 2010]

### Корреляция лейкоцитарных индексов, интерлейкина-6 с классическими маркерами активности заболевания

Проведенное исследование продемонстрировало значимость лейкоцитарных индексов NMR, LMR, SII в оценке активности воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Таблица 1 – Тепловая карта взаимосвязи различных показателей активности в 4-х контрольных точках ( $p < 0,001$ )

Временная точка	Показатель	СОЭ ( $\rho$ )	СРБ ( $\rho$ )	ФК ( $\rho$ )	IBD-DCA score ( $\rho$ )
0 месяцев	NMR	0,471	0,435	0,477	0,496
	LMR	-0,508	-0,411	-0,444	-0,635
	SII	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	-
	SII	0,520	0,399	0,486	-
	СОЭ	-	0,589	0,353	-
	СРБ	-	-	0,260	-
	ФК	-	-	-	-
3 месяца	NMR	0,391	0,307	0,556	0,447
	LMR	-0,255	-0,168	-0,492	-0,702
	SII	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
	SII	0,472	0,233	0,608	0,439
	СОЭ	-	0,379	0,530	0,387
	СРБ	-	-	0,407	0,258
	ФК	-	-	-	0,601

Таблица 2 – 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%
<b>0 месяцев</b>												
PCDAI/PUCAI	0,650 (0,543 – 0,757)	<b>0,015</b>	8,60	70,4; 71,6	0,681 (0,561 – 0,800)	<b>0,004</b>	3,30	92,6; 44,8	0,671 (0,567 – 0,775)	<b>0,006</b>	981,80	96,3; 44,0
SES-CD /UCEIS	<b>0,743</b> (0,663 – 0,822)	<b>&lt;0,001</b>	8,60	62,7; 82,1	0,712 (0,624 – 0,800)	<b>&lt;0,001</b>	3,60	69,5; 71,4	0,729 (0,647 – 0,810)	<b>&lt;0,001</b>	613,10	64,4; 76,2
СОЭ	0,723 (0,640 – 0,805)	<b>&lt;0,001</b>	9,20	70,3; 71,2	<b>0,754</b> (0,667 – 0,840)	<b>0,001</b>	3,50	62,6; 75,0	<b>0,762</b> (0,684 – 0,839)	<b>&lt;0,001</b>	687,50	71,4; 78,8
СРБ	0,712 (0,629 – 0,795)	<b>&lt;0,001</b>	8,90	75,3; 61,3	0,702 (0,615 – 0,790)	<b>&lt;0,001</b>	3,50	64,2; 71,0	0,695 (0,610 – 0,780)	<b>&lt;0,001</b>	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)	<b>0,004</b>	4,30	76,5; 45,8	0,692 (0,587 – 0,796)	<b>0,003</b>	634,30	63,0; 70,8
<b>2 недели</b>												
PCDAI/PUCAI	0,629 (0,530 – 0,728)	<b>0,019</b>	7,50	63,2; 64,8	0,764 (0,668 – 0,860)	<b>&lt;0,001</b>	4,00	81,6; 67,6	0,629 (0,530 – 0,727)	<b>0,019</b>	638,50	73,7; 56,2
СОЭ	0,700 (0,593 – 0,806)	<b>&lt;0,001</b>	10,20	51,4; 86,1	0,724 (0,635 – 0,812)	<b>&lt;0,001</b>	3,80	71,4; 63,9	0,782 (0,685 – 0,879)	<b>&lt;0,001</b>	731,20	82,9; 71,3
СРБ	0,668 (0,564 – 0,772)	<b>0,002</b>	10,20	46,2; 85,6	0,715 (0,628 – 0,803)	<b>&lt;0,001</b>	3,20	56,4; 81,7	0,713 (0,612 – 0,813)	<b>&lt;0,001</b>	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)	<b>0,001</b>	3,90	58,9; 80,6	0,668 (0,568 – 0,768)	<b>0,004</b>	399,50	80,4; 48,4
<b>3 месяца</b>												
PCDAI/PUCAI	0,762 (0,675 – 0,850)	<b>&lt;0,001</b>	6,90	74,1; 69,0	0,687 (0,567 – 0,806)	<b>0,003</b>	3,70	59,3; 71,6	0,795 (0,716 – 0,875)	<b>&lt;0,001</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>	4,10	88,9; 87,3	0,765 (0,635 – 0,896)	<b>0,008</b>	469,00	77,8; 52,2
СОЭ	0,785 (0,675 – 0,895)	<b>&lt;0,001</b>	7,30	88,5; 51,3	0,643 (0,534 – 0,753)	<b>0,022</b>	3,20	53,8; 76,1	0,785 (0,676 – 0,895)	<b>&lt;0,001</b>	469,00	92,3; 59,0
СРБ	0,767 (0,640 – 0,894)	<b>&lt;0,001</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>	670,30	80,0; 75,6
ФК	0,779 (0,704 – 0,854)	<b>&lt;0,001</b>	6,90	78,4; 76,1	0,739 (0,647 – 0,831)	<b>&lt;0,001</b>	3,80	82,5; 52,2	0,875 (0,820 – 0,931)	<b>&lt;0,001</b>	397,7	84,5; 82,6
<b>1 год</b>												
PCDAI/PUCAI	0,641 (0,544 – 0,738)	<b>0,010</b>	5,10	35,9; 88,5	0,822 (0,736 – 0,908)	<b>&lt;0,001</b>	3,90	79,5; 75,0	0,694 (0,603 – 0,784)	<b>&lt;0,001</b>	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)	<b>0,031</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>	8,40	81,0; 73,8	0,830 (0,754 – 0,907)	<b>&lt;0,001</b>	3,10	81,0; 73,0	0,811 (0,695 – 0,927)	<b>&lt;0,001</b>	689,50	71,4; 85,2
СРБ	0,676 (0,515 – 0,837)	<b>0,031</b>	7,40	71,4; 62,8	0,739 (0,623 – 0,856)	<b>0,003</b>	3,20	78,6; 65,1	0,827 (0,691 – 0,963)	<b>&lt;0,001</b>	447,80	85,7; 69,8
ФК	0,696 (0,609 – 0,782)	<b>&lt;0,001</b>	8,20	52,9; 80,0	0,807 (0,736 – 0,878)	<b>&lt;0,001</b>	3,40	73,5; 77,3	0,780 (0,703 – 0,856)	<b>&lt;0,001</b>	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.

Было выявлено, что NMR демонстрирует умеренную положительную корреляцию с показателями СОЭ, СРБ и ФК, а также является умеренным предиктором активности ВЗК, особенно в среднесрочной перспективе (3 месяца), с AUC = 0,762 для PCDAI/PUCAI. LMR оказался 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) 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 ФК. 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. Оптимальными пороговыми значениями для клинического применения лейкоцитарных индексов 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 (ROC-AUC = 0,827) и 63% для эндоскопической активности (ROC-AUC = 0,742). Анализ также включал оценку значимости отдельных предикторов в прогностическую ценность модели (Рисунок 4). Данная комбинация повышает точность мониторинга активности ВЗК на 15-20% по сравнению с использованием только классических показателей, что подтверждает важность комплексного подхода к мониторингу активности ВЗК у детей.

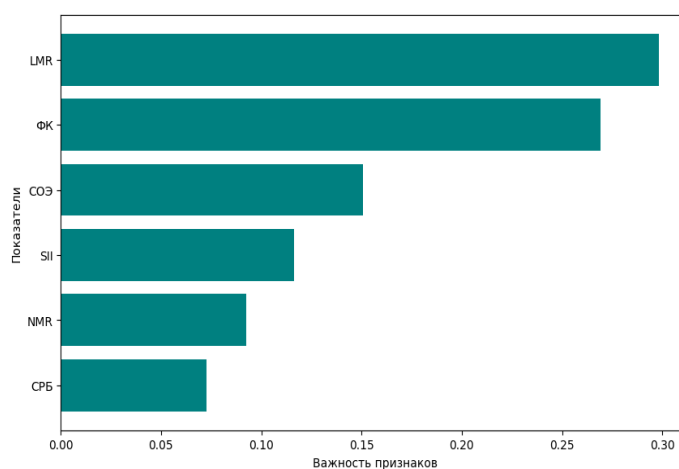


Рисунок 4 – Вклад маркеров в прогностическую ценность полученной модели

Уровень IL-6 оказался значимым маркером клинической и эндоскопической активности (AUC 0,880 и 0,739 соответственно), предиктором назначения и переключения ГИБТ (AUC 0,950 и 0,932 соответственно), что подчеркивает его роль в клинической практике (Рисунок 5).

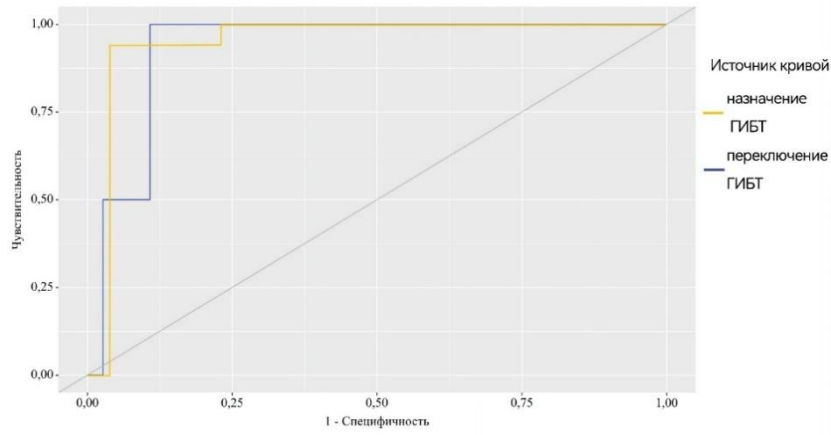


Рисунок 5 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность ПЛ-6 при прогнозировании назначения и переключения ГИБТ

**Динамика серологических, фекальных, эндоскопических и морфологических маркеров в зависимости от времени назначения ГИБТ**

В нашем исследовании 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 (Рисунок 6). Полученные данные подчеркивают необходимость разработки более эффективных терапевтических стратегий, включая персонализацию лечения, оптимизацию сроков назначения биологической терапии и внедрение новых методов мониторинга.

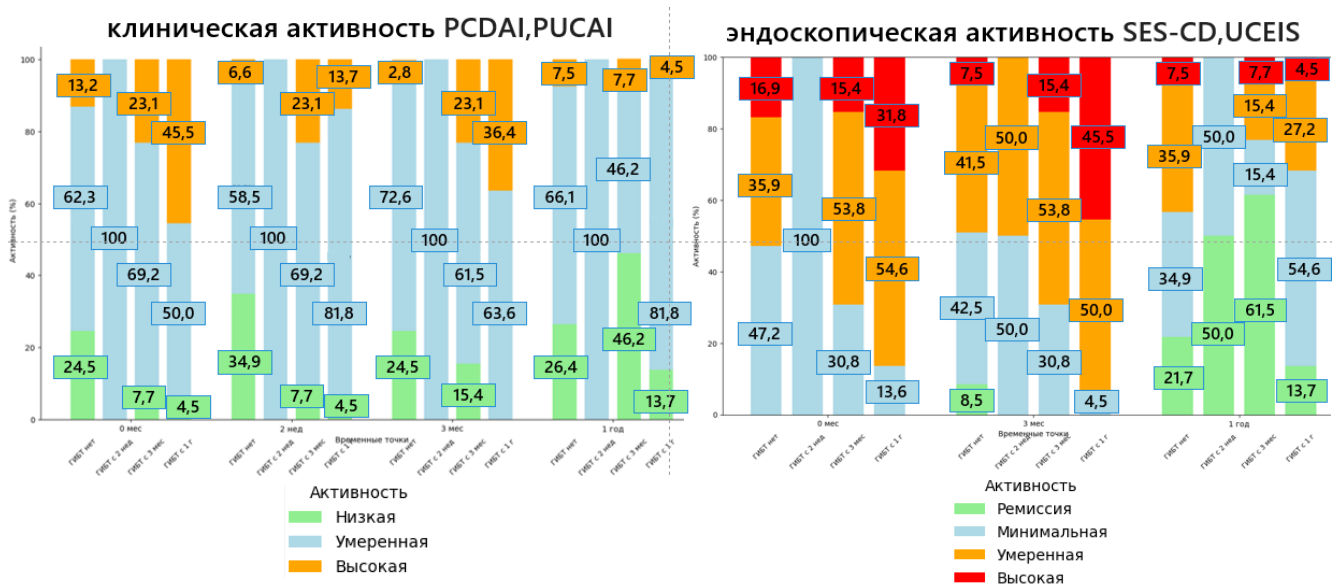


Рисунок 6 – Эндоскопическая активность (SES-CD/UCEIS) заболевания в 4-х контрольных точках в зависимости от времени назначения биологической терапии

Наибольшая эффективность терапии наблюдается при раннем назначении ГИБТ (со 2-й недели), в этой группе зафиксировано выраженное снижение СИ (на 75,1%), наиболее быстрое

достижение эндоскопической ремиссии – у 50% пациентов к 3 месяцам, против 8,5% в группе без ГИБТ. 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 ( $p=0,002$ ).

### Предикторы назначения генно-инженерной биологической терапии детям с воспалительными заболеваниями кишечника

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), у них чаще встречались стенозирующая и пенетрирующая формы БК (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: артрит суставов конечностей (ОШ = 8,414), аксиальное поражение (ОШ = 47,842). 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 СИ (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 (Рисунок 7). Наличие курса глюкокортикостероидов в дебюте являлось одним из наиболее значимых предикторов назначения ГИБТ, увеличивая шансы в 58,715 раза.

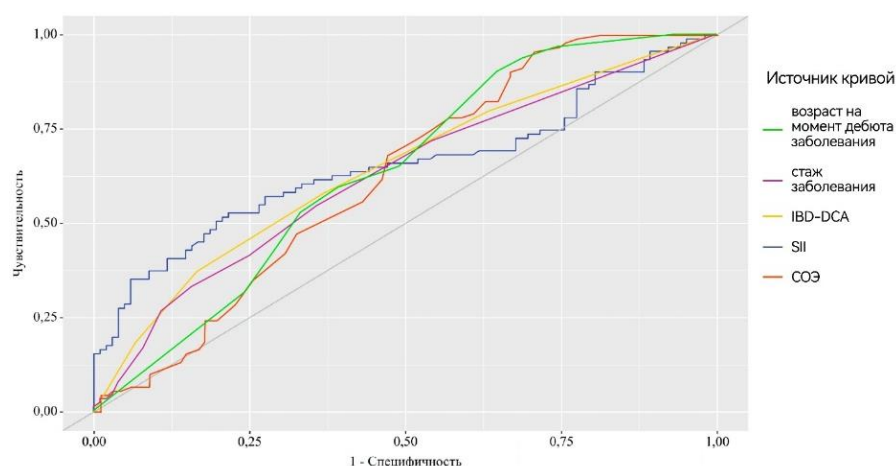


Рисунок 7 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность различных показателей относительно способности предсказания назначения ГИБТ

На основании метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогнозирования необходимости назначения ГИБТ,

продемонстрировавшая высокую дискриминационную способность ( $AUC = 0,861$ ) с чувствительностью и специфичностью 70,3% и 88,2% соответственно.

### Предикторы переключения и выживаемость генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника

Из 91 пациента получавших ГИБТ, 34,1% потребовалось переключение на вторую линию лечения, а 10,9% – на третью (Рисунок 8).

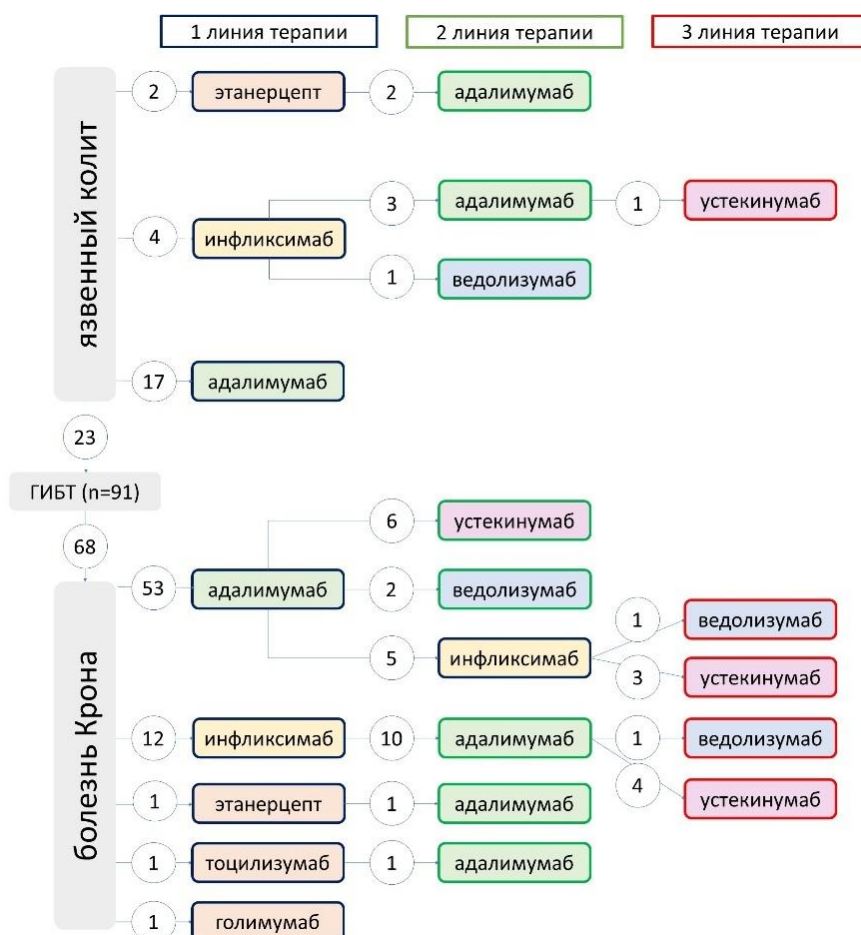


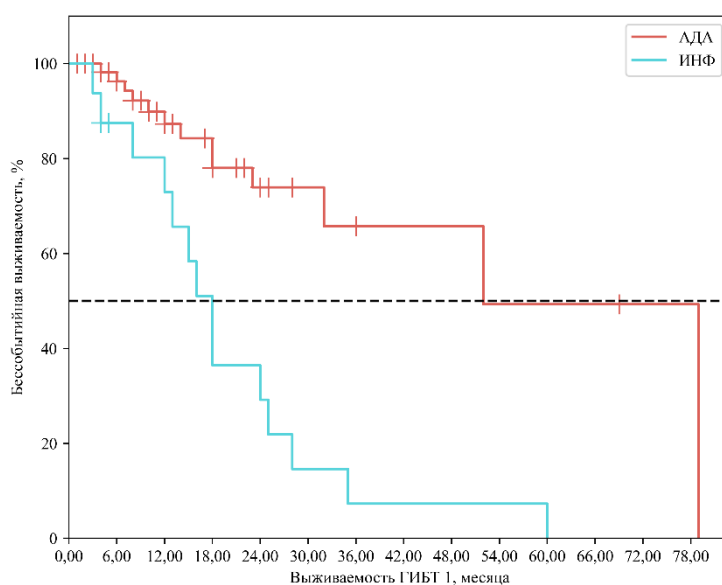
Рисунок 8 – Структура переключения генно-инженерной биологической терапии при ВЗК у детей (СЦМиД, n=91)

*Примечание: ГИБТ - генно-инженерная биологическая терапия, числа – кол-во человек, которые перешли на этот препарат*

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;  $p < 0,001$ ). Отягощенный наследственный анамнез увеличивал вероятность переключения в 5,6 раза. 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: увеличение дозы или сокращение интервалов между введениями препарата повышали шансы переключения в 33,7 раза. 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, бесперебойного обеспечения препаратами особенно у пациентов с высоким риском неэффективности лечения.

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) (Рисунок 9).



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

Рисунок 9 – Выживаемость первой линии генно-инженерной биологической терапии

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, помощи принятия решений в назначении генно-инженерной биологической терапии и оценки ответа на нее (Рисунок 10), которые были внедрены на базе детского гастроэнтерологического отделения СЦМиД.

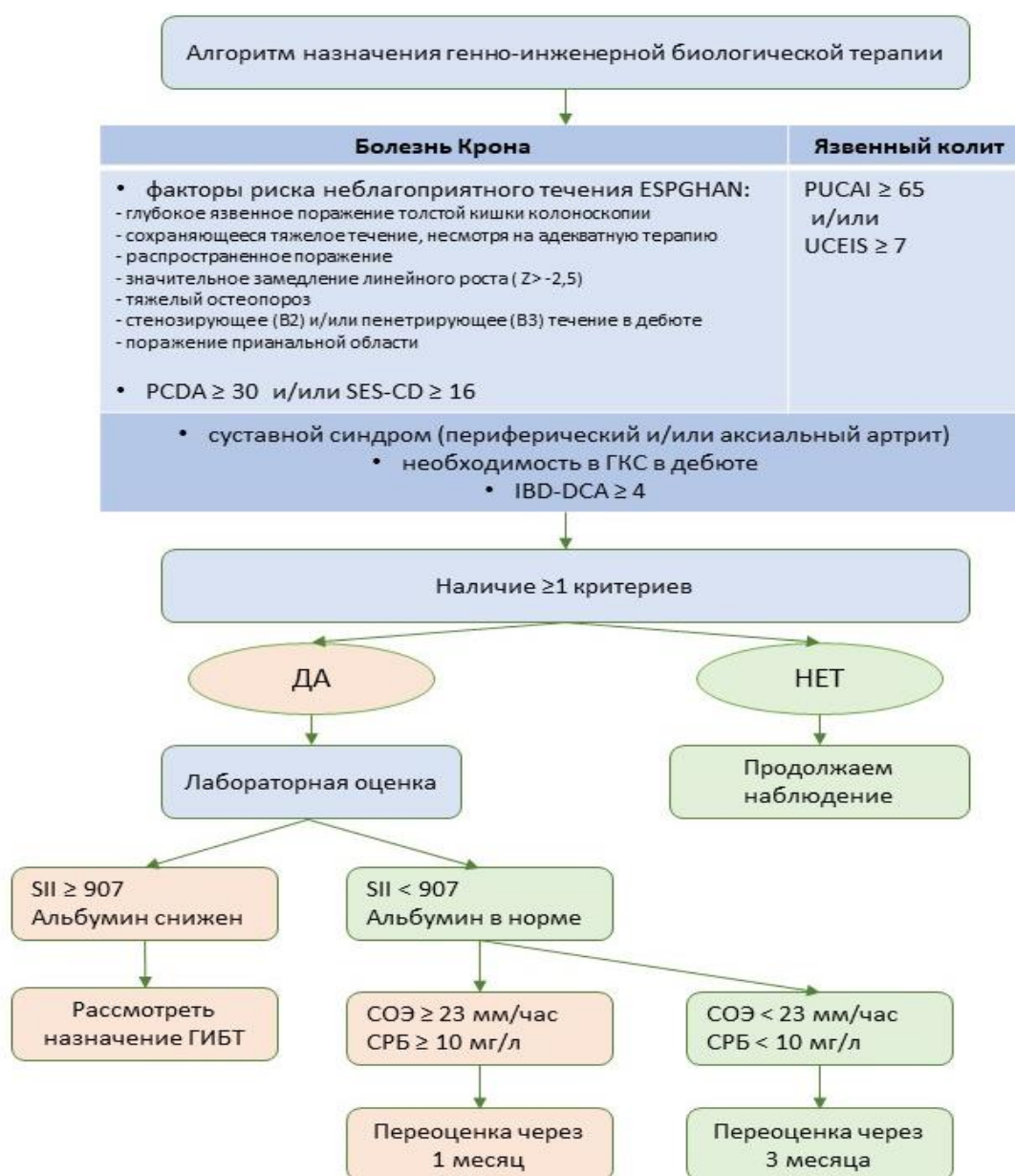


Рисунок 10 – Алгоритм помощи принятия решений в назначении генно-инженерной биологической терапии при болезни Крона и язвенном колите у детей

## 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 ( $\rho = 0,406$ ). 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 распространённом 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 анти-ФНО- $\alpha$ . 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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 (209). – С. 165-177. [Scopus]

2. **Римская, А. М.** Применение генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника / **А. М. Римская**, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов // Текст: непосредственный // Сборник материалов «X Юбилейный конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» и II Съезд детских хирургов Центральной Азии». Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – Бишкек, 2023.– С. 100.

3. **Римская, А. М.** Сложности дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у ребёнка 14 лет / **А. М. Римская**, Е. А. Яблокова // Текст: непосредственный // Сборник материалов четвёртой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием Четвёртого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» / Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26. – № S2. – С. 71-72.

4. **Римская, А. М.** Современные протоколы лечения воспалительных заболеваний кишечника в реальной клинической практике / **А. М. Римская**, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов, Е. В. Борисова // Текст: непосредственный // Сборник материалов международной XVIII научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Посвященная 191-летию со дня рождения основателя учреждения кафедры и клиники детских болезней в Московском императорском университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича / под редакцией Н.А. Геппе. – Москва, 2023. – С. 36.

5. **Римская, А. М.** Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / **А. М. Римская**, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов, Е. В. Борисова // Текст: непосредственный // Сборник материалов международной XIX научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» / под ред. Н. А. Геппе. – Москва, 2024. – С. 21.

6. **Римская, А. М.** Дебют воспалительных заболеваний кишечника у детей: особенности течения в клинической практике / **А. М. Римская**, И. С. Самольго, Е. А. Яблокова, С. И. Эрдес // Текст: непосредственный // Сборник материалов международной XIX научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» / под ред. Н. А. Геппе – Москва, 2024 – С. 15.

7. **Римская, А. М.** Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника на фоне разных протоколов лечения / **А. М. Римская**, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов, Е. В. Борисова // Текст: непосредственный // Сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых учёных Пятого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» / Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № S2. – С. 55-56.

8. **Римская, А. М.** Особенности дебюта воспалительных заболеваний кишечника у детей / **А. М. Римская**, И. С. Самолыго // Текст: непосредственный // Сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых учёных Пятого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» / Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № S2. – С. 59-60

9. 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. [Scopus]

10. 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. [Scopus]

11. Клинический случай язвенного колита, осложненного стенозом прямой кишки, у ребенка 14 лет. / **А. М. Римская**, И. С. Самолыго, Ю. К. Лим, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2025. – № 1. – С. 96-100.

12. **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: / 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. – 2025620783: заявл. 12.03.2025: **опубл. 17.03.2025**, Бюллетень № 3.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БК – Болезнь Крона

ВЗК – Воспалительные заболевания кишечника

ГИБТ – Генно-инженерная биологическая терапия

ИЛ (IL) – Интерлейкин

СРБ – С-реактивный белок

ФК – Фекальный кальпротектин

ФНО- $\alpha$  – Фактор некроза опухоли альфа

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

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

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

SII – Systemic immune inflammation index / Системный иммуновоспалительный индекс

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