на правах рукописи

Гарина Галина Алексеевна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

3.1.21 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Камалова Аэлита Асхатовна**

Официальные оппоненты:
Потапов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Федулова Эльвира Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2025 г. в_____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте (https://kazangmu.ru) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49Б).

Автореферат разослан «__» _____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время наблюдается рост воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с педиатрическим дебютом. ВЗК у детей характеризуются распространенным поражением, тяжелым течением, и, зачастую, торпидностью к традиционной терапии (Корниенко Е.А., 2019, Rubalcava N. S., 2021; Koninckx C. R. et al. 2021). Цель лечения детей с ВЗК – достижение клинической и эндоскопической ремиссии, так как риск развития тяжелых форм заболевания с необходимостью обширного хирургического лечения возрастает до 50% при дебюте ВЗК в детском возрасте (Корниенко Е.А., 2019; Хавкин А. И., 2024). Учитывая хроническое рецидивирующее течение ВЗК, первостепенное значение приобретает регулярное динамическое наблюдение за больными для раннего выявления рецидива с целью выполнения повторного эндоскопического исследования и определения лечебной тактики. Согласно клиническим рекомендациям, ведение детей с ВЗК на фоне проводимого лечения включает оценку клинических индексов активности и уровня фекального кальпротектина (ФК) не реже, чем раз в полгода (Федеральные клинические рекомендации «Язвенный колит», «Болезнь Крона», 2024). Однако не всегда клиническая ремиссия совпадает с эндоскопической и гистологической, что требует поиска неинвазивных и информативных инструментов мониторинга за детьми с ВЗК.

Степень разработанности темы исследования

Применяемый в настоящее время ФК неспецифичен для ВЗК, не всегда коррелирует с клинической активностью заболевания у детей, особенно при болезни Крона (БК), и не показывает свою прогностическую значимость для оценки ответа на терапию (Koninckx C. R. et al. 2021). Показатели ФК слабо взаимосвязаны с показателями эндоскопической активности, как при БК, так и при язвенном колите (ЯК) (Koninckx C. R. et al. 2021). Учитывая вышеописанные ограничения, возникла необходимость в поиске неинвазивных, более специфичных и чувствительных маркеров воспаления и изучении клинического значения альтернативных фекальных биомаркеров: М2-пируваткиназы (М2-ПК), остеопротегерина (ОПГ) и кальгранулина (S100A12). В единичных исследованиях было показано, что по уровню М2-ПК можно прогнозировать исход ЯК и эффективность терапии первой линии для принятия решения об эскалации лечения у пациентов с ЯК (Edwards T. S. et al. 2024). Опубликованные данные о роли уровня остеопротегерина свидетельствуют об эффективности в определении ответа на терапию при язвенном колите (Kim M.J., 2021). Недавно проведенный мета-анализ подтвердил ценность определения S100A12 при выявлении ВЗК (Witarto B.S. et al. 2024). S100A12 также показал себя высокоэффективным маркером, определяющим активную стадию ВЗК (Heida A. et al. 2018). В доступной литературе недостаточно публикаций, посвященных оценке уровня данных фекальных маркеров в зависимости от эндоскопической и гистологической активности ВЗК. До сих пор не установлены пороговые значения фекальных биомаркеров для выявления активного ВЗК на разных уровнях: клиническом, эндоскопическом и гистологическом.

Таким образом, на сегодня остается ряд нерешенных вопросов, среди которых поиск высокочувствительных биомаркеров воспаления, которые могут применяться в качестве инструмента для первичной неинвазивной диагностики активного ВЗК, прогнозирования рецидива и ответа на терапию, что обусловливает необходимость данного исследования.

Цель исследования: Совершенствование мониторинга воспалительных заболеваний кишечника у детей на основе комплексной оценки фекальных маркеров воспаления.

Задачи исследования:

1. Определить и сравнить информативность фекальных биомаркеров воспаления для скрининга ВЗК.
2. Оценить эффективность определения фекального кальпротектина у детей с ВЗК в соответствии с клинической, эндоскопической, гистологической картиной и при динамическом наблюдении.
3. Показать необходимость определения М2-пируваткиназы и остеопротегерина для диагностики активной стадии язвенного колита (клинической, эндоскопической и гистологической активности).
4. Изучить изменения уровня кальгранулина в зависимости от клинической, эндоскопической, гистологической активности язвенного колита и болезни Крона.
5. Оценить уровень М2-пируваткиназы в динамике для прогнозирования эффективности терапии при ВЗК.
6. Обосновать включение определения фекальных маркеров воспаления в протокол мониторинга детей с ВЗК.

Научная новизна исследования

Впервые на основе комплексного исследования фекальных биомаркеров — М2-пируваткиназы, остеопротегерина и кальгранулина - установлены пороговые значения для определения клинической, эндоскопической и гистологической активности ВЗК у детей. Получены новые данные о различиях в диагностической значимости изучаемых биомаркеров в зависимости от нозологической формы ВЗК, что позволяет оптимизировать подход к неинвазивному мониторингу заболевания у детей.

Установлено, что уровни М2-ПК (≥92,2 пг/мл; ≥75,8 пг/мл; ≥97,3 пг/мл) и ОПГ (≥0,49 нг/мл; ≥0,46 нг/мл; ≥0,32 нг/мл) превосходят фекальный кальпротектин по чувствительности и специфичности при выявлении активной фазы язвенного колита (клинической, эндоскопической, гистологической).

Определены высокие значения чувствительности (100%) и специфичности (94,1%) для S100A12 при выявлении эндоскопически активной фазы болезни Крона.

Установлено, что одновременное определение М2-ПК с S100A12 повышает чувствительность в прогнозировании эндоскопически активного язвенного колита по сравнению с изолированным определением М2-ПК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены диагностически значимые пороговые уровни фекальных биомаркеров для оценки активности ЯК и БК у детей, что может быть использовано в клинической практике как альтернатива инвазивным методам обследования.

Разработаны рекомендации по использованию каждого из биомаркеров в зависимости от клинической задачи (оценка активности, мониторинг терапии, прогнозирование необходимости эскалации лечения).

Определены необходимые сроки повторного контроля уровня М2-ПК, через 10–14 дней от начала терапии, что позволит оптимизировать подходы к терапии.

Широкое внедрение комплекса фекальных биомаркеров (S100A12, М2-ПК и ОПГ) с учётом их чувствительности, специфичности и диагностического профиля

позволит повысить выявление активных форм ВЗК, определить пациентов, нуждающихся в повторном эндоскопическом исследовании, оценить и прогнозировать эффективность проводимой терапии для создания персонифицированных схем лечения.

Методология и методы исследования

Методология исследования построена в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями клинической практики. В работе использованы современное оборудование и методы исследования.

Анализ полученных в работе данных проведен с помощью общепринятых методов статистики и методологии доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фекальный кальпротектин обладает высокими чувствительностью и специфичностью при оценке клинической активности воспалительных заболеваний кишечника, но его уровень не коррелирует с эндоскопическими и гистологическими изменениями.
2. М2-пируваткиназа и остеопротегерин являются высокочувствительными биомаркерами, отражающими клиническую, эндоскопическую и гистологическую активность язвенного колита у детей. Повторное определение уровня М2-пируваткиназы через 10–14 дней после начала терапии позволяет прогнозировать ранний терапевтический ответ.
3. Фекальный кальгранулин проявляет наибольшую информативность у детей с болезнью Крона, позволяя оценивать клиническую, эндоскопическую и гистологическую активность заболевания, и его уровень коррелирует с тяжестью воспаления по эндоскопическому индексу активности.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется соответствием дизайна поставленным цели и задачам, достаточным объемом и репрезентативностью выборки (114 детей с ВЗК, 30 детей контрольной группы), корректностью методик исследования и методов статистической обработки.

Основные результаты были доложены на следующих конференциях: «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (г. Казань, 2022), XXIV конгресс педиатров России (г. Москва, 2023), XXX конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (г. Москва, 2023), международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (г. Москва, 2023), X международный медицинский молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (г. Казань, 2023), Всероссийский студенческий научный форум с международным участием «Студенческая наука - 2023» (г. Санкт-Петербург, 2023), международная научно-практическая конференция молодых ученых «Наука и молодежь, конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности (г. Алматы, 2023), научно-практическая конференция «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» (г. Самарканд, 2023), IX Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием (г. Москва, 2023), XI Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (г. Казань, 2024), VI научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения» (г. Москва, 2024). Победитель республиканского конкурса «Молодежный инновационный проект» (2022), «Умник» (2022).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, из них 8 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий по научной специальности 3.1.21 – Педиатрия, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Получено авторское свидетельство на «Базу данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ), педиатрического отделения №3 «Городской детской больницы №1» города Казани и используются в учебной работе кафедры госпитальной педиатрии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, сборе материала, анализе полученных данных, создании базы данных. Процесс клинических и лабораторных исследований, включая сбор биологического материала (кала) и выполнение иммуноферментного анализа, был полностью осуществлён автором самостоятельно. Автор самостоятельно подготовил публикации по результатам исследования.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 97 источников (10 отечественных, 87 зарубежных). Работа проиллюстрирована 59 таблицами, 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом исследования стали 114 детей с ВЗК (85 с ЯК, 29 с БК) от 2 до 18 лет (Me=14, Q1-Q3=11-16), госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» и гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «РДКБ МЗ РБ» в период с 2022-2025 гг (основная группа), и 30 условно-здоровых детей контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу. У половины пациентов с ЯК поражение носило тотальный характер (56,5%, n=48); активная фаза наблюдалась у 65 больных (76,5%), из них дебют отмечался у 42 детей (49,4%), рецидив – у 23 (27,1%). 19 детей с БК находились в активной фазе заболевания (65,6%), из них 17 детей в дебюте (58,6%) и 2 ребенка с рецидивом (7%). 15 больных с БК (51,7 %) имели комбинированный тип поражения: сочетание илеоколита с перианальным поражением или вовлечением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациенты с ЯК (n=80, 94,1%) статистически значимо чаще получали препараты 5-аминосалициловой кислоты, чем дети с БК (n=19, 65,5%), p=0,01. Детям с БК чаще назначались

глюкококортикостероиды (n=14, 48,2%), тиопурины (n=11, 37,9%) и генно-инженерные биологические препараты (n=8, 27,6%), по сравнению с пациентами с ЯК (n=27, 31,7%; n=12, 14,1%; n=6, 5,9%, соответственно), p=0,01. У всех детей основной группы использовались общеклинические (входящие в стандарт обследования) и специальные методы: определение уровней фекальных маркеров воспаления (кальгранулин, остеопротегерин, М2-пируваткиназа, кальпротектин) с помощью ИФА. Клиническая активность оценивалась с помощью индексов активности: PUCAI для ЯК, PCDAI для БК. Инструментальные методы исследования включали: илеоколоноскопию с оценкой индексов: Simple endoscopic score for Crohn's disease – SES-CD для БК и Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) для ЯК, эзофагогастродуоденоскопию, ступенчатую биопсию слизистой оболочки всех осмотренных отделов с оценкой гистологических индексов активности: индекс Geboes для БК; индексы Geboes и Nancy для ЯК, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, тонкокишечную видеокапсульную эндоскопию (по показаниям).

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе (поперечное аналитическое исследование) оценивались клиническая картина, лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунограмма, фекальные биомаркеры (фекальный кальпротектин, остеопротегерин, кальгранулин, М2-пируваткиназа), эзофагогастродуоденоскопия и илеоколоноскопия с биопсией.

На втором этапе проведено проспективное сравнительное исследование. В него вошли 64 ребенка (47 с ЯК, 17 с БК), Me возраста 14 лет (Q1-Q3 11-16 лет), у которых повторно определялся ФК через 6 и 12 месяцев от момента включения в исследование с целью неинвазивного динамического наблюдения согласно рекомендуемым срокам диспансерного наблюдения; из них у 24 больных через 10-14 дней повторно исследовалась М2-ПК для определения ответа на терапию (16 с ЯК, 8 с БК).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.2. Полученные данные были проанализированы с применением параметрических или непараметрических методов статистики в зависимости от соответствия вида распределения признака закону нормального распределения по результатам теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные, распределение которых было отличным от нормального были представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1-Q3]). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Прогностическая модель развития построена с применением метода бинарной логистической регрессии.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода (чувствительность – Se, специфичность – Sp, положительная прогностическая ценность – PPV, отрицательная прогностическая ценность – NPV) применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние уровни фекальных биомаркеров, ФК, М2-ПК, ОПГ и S100A12, были выше при ВЗК по сравнению с показателями группы контроля, что позволяет

применять их для скрининга ВЗК (таблица 1).

Средние концентрации фекальных маркеров не различались в зависимости от формы ВЗК, что подтверждает данные литературы о том, что они не могут быть использованы для дифференциальной диагностики БК и ЯК.

Таблица 1 – Средние уровни фекальных биомаркеров при ВЗК у детей

Группа детей	ФК, мкг/г		М2-ПК, пг/мл		S100A12, пг/мл		ОПГ, нг/мл	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
ВЗК, n=114	111	87,75 – 134	97,5	20,2 – 210,2	157,95	58,5 – 367,2	0,29	0,06 – 3,2
Контроль, n=30	43	32 – 62,75	20,2	8,9 – 27,2	107,3	54,6 – 165,3	0,04	0,03 – 0,07
p	<0,001		<0,001		0,016		<0,001	

Были определены пороговые значения фекальных биомаркеров для скрининга ВЗК. Наиболее высокие Se и Sp отмечалась при использовании ФК (таблица 2).

Таблица 2 – Пороговые уровни фекальных биомаркеров для скрининга ВЗК у детей

Фекальные биомаркеры	ФК		М2-ПК		S100A12		ОПГ	
Пороговое значение	69 мкг/г		63,3 пг/мл		63,4 пг/мл		0,07 нг/мл	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
	83%	86%	96,7%	58,8%	96,7%	58,8%	74,6%	73,3%

Средние уровни всех маркеров были статистически значимо выше у пациентов с активным ЯК по сравнению с ремиссией; у детей с БК статистически значимые различия выявлены только при использовании ФК и S100A12 (таблица 3).

Таблица 3 – Средние уровни фекальных биомаркеров в зависимости клинической активности ВЗК

Форма ВЗК	ФК, мкг/г		М2-ПК, пг/мл		S100A12, пг/мл		ОПГ, нг/мл	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
аЯК (1), n=65	113	98 – 135	156,8	47,4 – 238,6	189,2	63,5 – 451,7	3,1	0,07 – 3,6
нЯК (2), n=20	87	60 – 104	33,8	15,8 – 66,7	85,7	51,9 – 143,9	0,2	0,08 – 0,42
аБК (3), n=19	130	110,5 – 150	64,2	11,3 – 132,2	264,1	111,5 – 438,3	0,08	0,03 – 0,2
нБК (4), n=10	72,5	55 – 102,7	138	20,1 – 262,4	78,4	54,1 – 151,2	0,2	0,1-0,7
Контроль (5), n=30	43	32 – 62,75	20,2	8,9 – 27,2	107,3	54,6 – 165,3	0,04	0,03 – 0,07
P	p^{1-2}= 0,002 p^{3-4} = 0,003 p^{5-1} = 0,001 p^{5-3} = 0,001 p^{5-2} = 0,01 p^{5-4}= 0,01		p^{1-2}= 0,012 p^{5-1} < 0,001 p^{5-4} = 0,017		p^{1-2}= 0,011 p^{5-1}= 0,011 p^{3-4}= 0,029 p^{5-3}= 0,008		p^{1-2}= 0,029 p^{5-1}< 0,001 p^{5-2}= 0,029 p^{5-4}= 0,01	

Примечание – аБК – активная БК, нБК- неактивная БК; аЯК – активный ЯК, нЯК – неактивный ЯК. Определены пороговые значения для выявления клинической активности ЯК Определение М2-ПК, при пороговом значении ≥92,2 пг/мл, показало наибольшую Se (90%) что позволяет использовать ее в качестве маркера клинической активности ЯК (таблица 4).

Таблица 4 – Пороговые уровни фекальных биомаркеров в зависимости от клинической активности ЯК

Фекальные биомаркеры ЯК	ФК		М2-ПК		S100A12		ОПГ	
Пороговое значение	106 мкг/г		92,2 пг/мл		154,8 пг/мл		0,49 нг/мл	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
	80%	63%	90%	66,2%	80%	58,5%	85%	60%

Детальный анализ показателей М2-ПК в зависимости от степени клинической активности ЯК показал более высокий уровень биомаркера в кале при среднетяжелом и тяжелом ЯК по сравнению с показателями детей с легкой формой ЯК и больных, находящихся в клинической ремиссии (рисунок 1). Выявлена прямая связь между уровнем фекальной М2-ПК и индексом активности PUCAI: ρ=0,489; p <0,001.

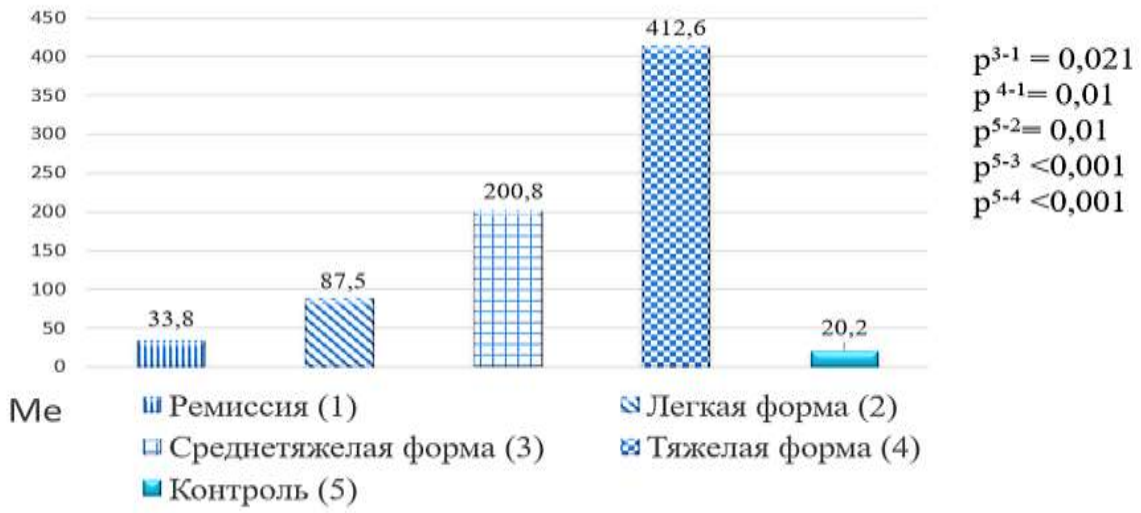


Рисунок 1 – Средние уровни М2-ПК (пг/мл) в зависимости от тяжести ЯК

При выявлении активной фазы БК идентичные значения Se (80%) и Sp (73%) определены при использовании ФК (≥116 мкг/г) и S100A12 (≥215,8 пг/мл), что позволяет применять их в качестве маркера клинической активности БК.

Важно отметить, что у 28,6% детей при ЯК и 25% больных с БК в клинической ремиссии при проведении эндоскопии регистрировалось активное заболевание, что еще раз подчеркивает диагностические ограничения только клинической оценки. В связи с этим определены средние уровни маркеров в зависимости от эндоскопической активности ВЗК (таблица 5).

Таблица 5 – Средние уровни фекальных биомаркеров в зависимости от эндоскопической активности ВЗК

Форма ВЗК	ФК, мкг/г		М2-ПК, пг/мл		S100A12, пг/мл		ОПГ, нг/мл	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
аЯК (1), n=59	120	99,5 – 136	170,9	43,4 – 244,7	156,8	39,5 – 241,3	3,2	0,08 – 3,6
нЯК (2), n=7	96, 5	80 – 106	50,2	23,3 – 60,9	47,7	16,17 – 54,3	0,13	0,06 – 0,12
аБК (3), n=16	130	116 – 141	78,9	20,1 – 184,9	364,1	215,7 – 510,1	0,1	0,03 – 0,27
нБК (4), n=6	134	70 – 142	98,8	20,1 – 142	49,1	44,8 – 54,1	0,04	0,03-0,26
p	p > 0,05		p^{1-2} <0,00128		p^{1-2} = 0,04, p^{3-4} <0,001		p^{1-2}= 0,029	

Измерение ФК не выявило прогностической ценности при определении эндоскопической активности как при ЯК, так и при БК.

Наибольшие значения Se и Sp при прогнозировании эндоскопической активности ЯК выявлены при использовании М2-ПК и ОПГ; при БК прогностическая значимость определена только при применении S100A12.

Эндоскопически активная фаза ЯК устанавливалась при пороговых значениях М2-ПК ≥75,8 пг/мл (Se – 83,3%; Sp – 70%); ОПГ ≥0,463 нг/мл (Se –85,7%; Sp – 67,8%); S100A12 ≥129,3 пг/мл (Se – 71%; Sp – 67%). Эндоскопически активная фаза БК регистрировалась при пороговом значении S100A12 ≥58,153 пг/мл (Se – 100%; Sp – 94,1%)

У 33% детей с ЯК и 20% больных с БК, находящихся в клинико-эндоскопической ремиссии, определялась гистологическая активность. Следовательно, даже при наличии клинических данных и эндоскопической картины, отражающих ремиссию ВЗК, возможно получить до 30% ложноотрицательных результатов по данным гистологической оценки. Для определения прогностической ценности маркеров при оценке гистологической активности ВЗК были выявлены их средние значения (таблица 6).

Таблица 6 – Средние уровни фекальных биомаркеров в зависимости от гистологической активности ВЗК

Форма ВЗК	ФК, мкг/г		М2-ПК, пг/мл		S100A12, пг/мл		ОПГ, нг/мл	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
аЯК (1), n=61	120	99,5 – 136	192,7	47,4 – 248,1	204,4	131,4 – 456,7	3,2	0,22 – 3,75
нЯК (2), n=5	101,5	78,7 – 119	47,1	(9 – 84,9	208,6	48,9 - 381	0,08	0,05 – 0,11
аБК (3), n=17	129	96,5 – 139	98,8	47,1 – 197,6	234,8	129,3 – 414,4	0,05	0,03 – 0,52
нБК (4), n=5	136	116 – 141,5	20,1	7,4 – 153, 1	67,3	51,7 – 124,3	0,2	0,03 – 0,51
p	p>0,05		p^{1-2} <0,001		p^{3-4} =0,028		p^{1-2} <0,001	

Как и при выявлении эндоскопической активности, ФК не показал себя значимым предиктором гистологической активности ВЗК.

При прогнозировании гистологической активности ЯК наибольшие значения Se и Sp установлены при применении М2-ПК: 80%/70% при пороговом значении ≥97,3 пг/мл и ОПГ: 87,5%/70,9% при пороговом значении ≥0,32 нг/мл; при БК прогностическая значимость выявлена только при использовании S100A12 (76,2%/75% при пороговом значении ≥129,3 пг/мл).

С целью увеличения чувствительности диагностических тестов была разработана прогностическая модель определения вероятности эндоскопически активной фазы ВЗК при совместном применении фекальных биомаркеров. Наибольшая прогностическая значимость достигалась при одновременном использовании М2-ПК и S100A12 в оценке эндоскопической активности ЯК. Активный ЯК выявлялся с вероятностью 88% (Se – 100%, Sp – 78%: PPV – 81,9, NPV – 100). Регрессионная модель описывалась следующим уравнением:

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

$$z = 1{,}297 - 0{,}021X_{\text{М2-пируваткиназа}} - 0{,}009X_{\text{Кальгранулин}}$$

где P – оценка вероятности неактивного ЯК, z – значение логистической функции, $X_{\text{М2-пируваткиназа}}$ – М2-пируваткиназа, пг/мл, $X_{\text{Кальгранулин}}$ – Кальгранулин, пг/мл.

Регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений была статистически значимой (p <0,001). При совместном применении М2-ПК и ФК активная фаза ЯК прогнозировалась с вероятностью 85%, Se и Sp составили 95% и 61,5%, соответственно (PPV – 71,2; NPV – 92,5).

Оценка ответа на терапию для индукции ремиссии при ЯК и БК проводилась с помощью клинических индексов активности PUCAI и PCDAI через 10-14 дней после начала лечения. Учитывая, что М2-ПК может быть потенциальным маркером ответа на терапию, его уровень повторно измерялся через 10-14 дней у 24 детей с активным ВЗК, включая 16 пациентов с ЯК и 8 с БК (таблица 7).

Таблица 7 – Средние уровни М2-ПК в зависимости от назначенной терапии у пациентов с ВЗК

Эскалация терапии	Этапы наблюдения				p
	М2-ПК, пг/мл (I)		М2-ПК, пг/мл (II)		
	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
Терапия без изменений n=17	128,9	88,9– 240,3	78,7	54,4 – 89,5	0,009
Оптимизация терапии n=7	420,2	237,1 – 436,3	323,4	113,9 – 496,2	>0,05
p	0,006		0,033		–

Средние уровни М2-ПК при первичном заборе у пациентов, которым в дальнейшем была проведена оптимизация терапии, значительно превышали таковые у пациентов без изменений в терапии. У детей без необходимости в интенсификации терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня М2-ПК (p=0,009). В то же время у детей, потребовавших оптимизации лечения, уровни М2-ПК оставались высокими при первичном и повторном определении и не различались по сравнению с показателями группы без изменений в терапии. Это свидетельствует о том, что снижение уровня М2-ПК, во-первых, способно отражать эффективность назначенной терапии, а во-вторых, высокий уровень М2-ПК при первичном заборе вкупе с высоким индексом клинической активности может прогнозировать необходимость интенсификации терапии. Следовательно, М2-пируваткиназа является потенциальным маркером, который можно использовать для выделения группы пациентов, требующих назначения терапии второй линии.

У детей с ВЗК в рамках диспансерного наблюдения, даже в отсутствие активного заболевания, необходимо каждые 6 месяцев контролировать уровень ФК для раннего выявления рецидива и определения показаний к повторной илеоколоноскопии. С этой целью мы проанализировали уровни ФК в динамике – через 6 и 12 месяцев после верификации диагноза и начала терапии. У пациентов с активной фазой ВЗК в динамике наблюдалось статистически значимое снижение ФК между первой и второй госпитализацией (Me = 119 мкг/г → 103,5 мкг/г; p=0,04), что может быть связано с достижением ремиссии и эффективностью патогенетической терапии. Если в первую госпитализацию уровень ФК различался в зависимости от активности ВЗК (активная ВЗК – 119 мкг/г, неактивная ВЗК – 84 мкг/г; p < 0,001), то в последующие госпитализации показатели ФК в активную и неактивную фазу не различались, что ставит под сомнение возможность использования ФК как предиктора рецидива заболевания на фоне проводимой терапии.

Таким образом, исследование показало, что фекальные биомаркеры являются эффективным дополнением к традиционно применяемому ФК для мониторинга ВЗК, и полученные результаты позволяют включить изученные маркеры воспаления в

алгоритмы диспансерного наблюдения детей с ВЗК для раннего выявления рецидива заболевания (рисунок 2 и 3).

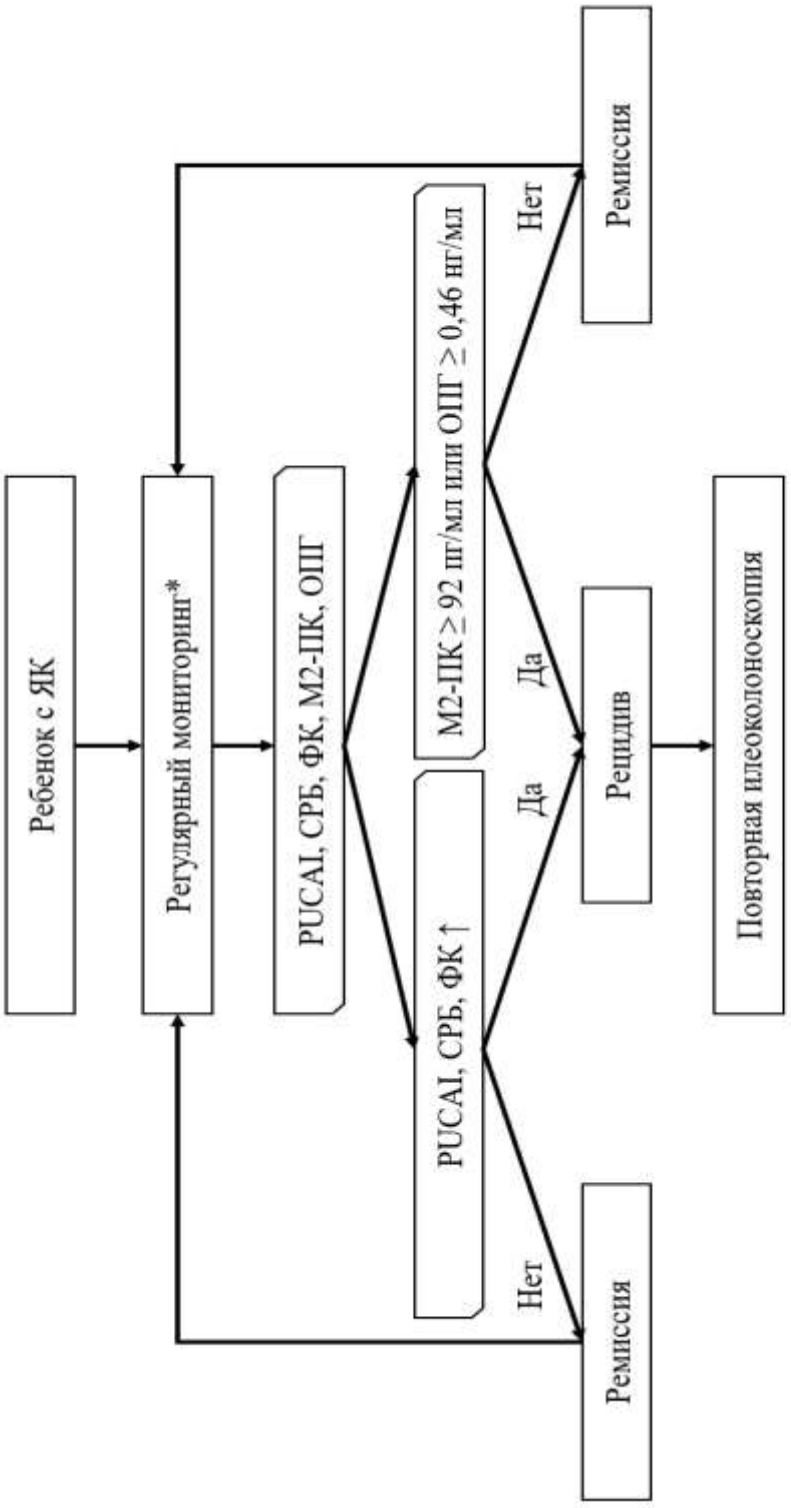
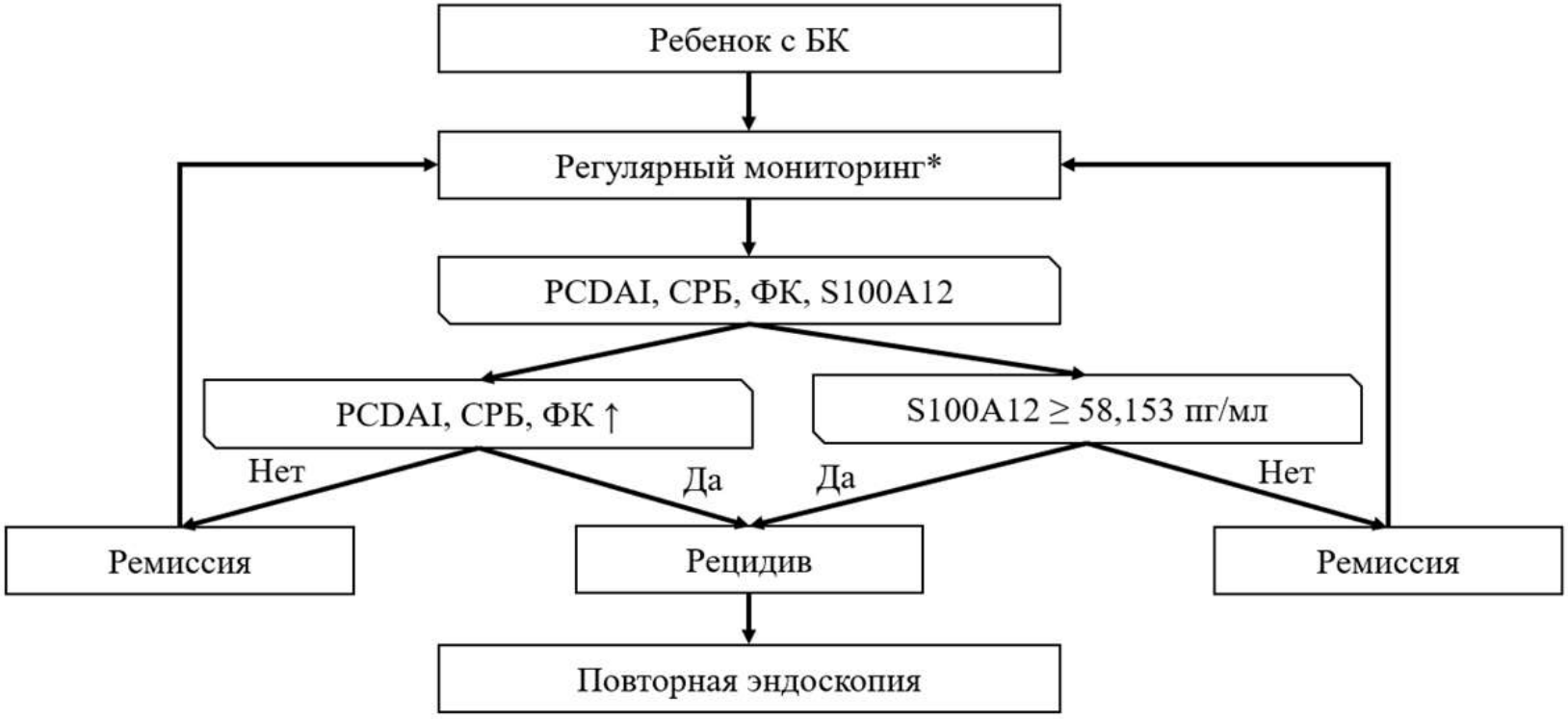


Рисунок 2 – Алгоритм применения фекальных биомаркеров при мониторинге ЯК у детей



*Не реже 1 раза в 6 месяцев

Рисунок 3 – Алгоритм применения фекальных биомаркеров при мониторинге БК у детей

ВЫВОДЫ

1. Изучаемые фекальные биомаркеры могут применяться в скрининге ВЗК у детей. Пороговое значение ФК для определения ВЗК составило 69 мкг/г (Se 86%, Sp 83%), М2-ПК - 63 пг/мл (Se 96,7%, Sp 58,8%), S100A12 - 63,4 пг/мл (Se 96,7%, Sp 58,8%), ОПГ - 0,07 нг/мл (Se 73,3%, Sp 74,6%).

2. Концентрация ФК была статистически значимо выше в активную фазу ЯК и БК, чем в ремиссии (p=0,002). ФК при выявлении активной фазы ЯК показал Se 80%, Sp 63% при пороговом значении ≥ 106 мкг/г, при определении активной фазы БК – Se 80%, Sp 73% при пороговом значении ≥ 116,6 мкг/г. Уровень ФК не различался в зависимости от эндоскопической и гистологической активности ВЗК.

3. М2-ПК показала высокую информативность в оценке клинической (Se 90%, Sp 66,2%; при пороговом значении ≥ 92,2 пг/мл) эндоскопической (Se 83,3%, Sp 70 % при ≥75,8 пг/мл) и гистологической активности (Se 80% Sp 70 % при ≥97,3 пг/мл) ЯК. Совместное применение М2-ПК с ФК прогнозирует активный ЯК с точностью 85% (Se 95%, Sp 61,5%; PPV – 71,2, NPV – 92,5).

4. ОПГ является высокочувствительным маркером клинической (Se 85%, Sp 60 % при пороговом значении ≥0,49 нг/мл), эндоскопической (Se 85,7%, Sp 67,8% при пороговом значении ≥0,463 нг/мл) и гистологической активности ЯК (Se 85,7%, Sp 70,9 % при пороговом значении ≥0,32 нг/мл).

5. Определение уровня S100A12 оказалось самым информативным у детей с БК, причем это касалось оценки и клинической (Se 80%, Sp 73% при пороговом значении ≥215,8 пг/мл), и эндоскопической (Se 100 %, Sp 94,1%, при пороговом значении ≥58,1 пг/мл), и гистологической активности (Se 76,2% и Sp 75 %, при пороговом значении ≥129,3 пг/мл). Наиболее высокий уровень S100A12 наблюдался у детей с умеренно-тяжелой БК согласно индексу эндоскопической активности по сравнению с больными с легкой формой и находящихся в ремиссии (p <0,01).

6. Высокий уровень М2-ПК при повторном определении через 10-14 дней от начала терапии позволяет прогнозировать ранний терапевтический ответ, что делает её перспективным маркером динамического наблюдения.

7. Совместное применение М2-ПК и S100A12 повышает прогностическую значимость при выявлении эндоскопически активного ЯК с точностью 88% (Se – 100%, Sp – 78%: PPV – 81,9, NPV – 100).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с язвенным колитом, находящимся в клинической ремиссии, рекомендуется проводить определение уровня фекальных биомаркеров вместе с оценкой индекса PUCAI один раз в 6 месяцев для неинвазивного контроля активности заболевания и своевременного выявления рецидива. Повторная илеоколоноскопия рекомендуется при следующих пороговых значениях: остеопротегерин ≥ 0,46 нг/мл и М2-пируваткиназа ≥ 75,8 пг/мл.
2. Детям с болезнью Крона, находящимся в клинической ремиссии, рекомендуется определять уровень фекального маркера S100A12 наряду с оценкой индекса PCDAI один раз в 6 месяцев для неинвазивного контроля активности заболевания и своевременного выявления рецидива. Повторное проведение эндоскопического исследования рекомендуется при пороговом уровне S100A12 ≥ 58,1 пг/мл.
3. Педиатрам и гастроэнтерологам при мониторинге ВЗК рекомендуется использовать разработанные алгоритмы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейших исследований фекальных биомаркеров при воспалительных заболеваниях кишечника у детей включают разработку методов персонализированного подбора терапии, создание алгоритмов мониторинга и диагностики на их основе, изучение их роли в прогнозировании рецидивов, а также оценку влияния различных лечебных схем на уровни биомаркеров. Эти направления позволят повысить точность диагностики и эффективность лечения у педиатрических пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621260 Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан: № 2023620898: заявл. 03.04.2023: опубл. 19.04.2023 / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, А. Р. Гайфутдинова, Э. Р. Сафина; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Гарина Г. А. Оценка состояния поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника / Г. А. Гарина, А. А. Камалова, Э. Р. Сафина // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2021. – С. 180.
3. Камалова А. А. Поражение поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, Э. Р. Сафина // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2021. – С. 127.
4. Гарина Г. А. Клиническое значение фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Г. А. Гарина // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 375.
5. Гарина Г. А. Суставной синдром при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Г. А. Гарина, А. А. Камалова, А. А. Белозерцева // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. –

Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2024. – С. 99.
6. Гарина Г. А. Применение фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Г. А. Гарина, А. А. Камалова, Е. В. Кулакова // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2023. – С. 211.
7. Гарина Г. А. МРТ-диагностика состояния гепатобилиарной системы при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Г. А. Гарина, А. А. Камалова, А.Р. Гайфутдинова // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2023. – С. 213.
8. Гарина Г. А. Роль фекального кальпротектина в диагностике активной стадии воспалительных заболеваний кишечника у детей / Г. А. Гарина, Е. В. Фролов, Е. В. Кулакова // Белые цветы: материалы X Международного молодежного научного медицинского форума, посвященного 150-летию С. С. Зимницкого. – Казань, 2023. – С. 571-572.
9. Гарина Г. А. Фекальный остеопротегерин и кальпротектин в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Г. А. Гарина, Ханафина М. А. // Сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко. – Казань, 2023. – С. 1462-1463.
10. Камалова А. А. Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы) / А.А. Камалова, М. А. Ханафина, Г. А. Гарина // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 309-317.
11. Камалова А. А. Фекальный кальпротектин: неинвазивный биомаркер для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, Э. И. Удачина // IX Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии». – Москва, 2023. – С. 41-42.
12. Кулакова Е. В. Определение порогового уровня фекального кальпротектина в оценке активности воспалительных заболеваний кишечника / Е. В. Кулакова, Г. А. Гарина, Е. В. Фролов // XVIII Международная (XXVII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. – Москва, 2023. – С. 116.
13. Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: современное состояние проблемы / А. А. Камалова, А. Р. Гайфутдинова, Э. Р. Сафина, Г. А. Гарина // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 51-58.
14. Обеспеченность витамином D детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. Р. Сафина, А. А. Камалова, Г. А. Гарина [и др.] // FORCIPE. – 2023. – Т. 6, № S1. – С. 554.
15. Определение порогового уровня фекального кальпротектина как скринингового маркера активности воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е. В. Кулакова, Е. В. Фролов, Г. А. Гарина, А. А. Камалова // Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности: тезисы докладов. – Астана, 2023. – С. 60-61.
16. Сафина Э. Р. Обеспеченность витаминами детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. Р. Сафина, М. А. Ханафина, Г. А. Гарина // Белые цветы: материалы X международного молодежного научного медицинского форума, посвященного 150-летию С. С. Зимницкого. – Казань, 2023. – С. 1073-1074.
17. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника

/ А. А. Камалова, Г. А. Гарина, И. Х. Валеева, А. Р. Гайфутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 5. – С. 138-143.
18. Фролов Е. В. Информативность фекального кальпротектина в диагностике ВЗК у детей / Е. В. Фролов, Е. В. Кулакова, Г. А. Гарина // FORCIPE. – 2023. – Т. 6, № S2. – С. 82.
19. Роль фекальных биомаркеров в прогнозировании воспалительных заболеваний кишечника / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, М. А. Ханафина, И. Х. Валеева // Фарматека. – 2024. – Т. 1. – С. 20-25.
20. Ханафина М. А. Аутоантитела в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / М. А. Ханафина, Г. А. Гарина // Российский педиатрический журнал. –2024. – Т. 27, № 4S. – С. 54-55.
21. Гарина Г. А. Фекальный кальгранулин в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Г. А. Гарина, М. А. Ханафина // Российский педиатрический журнал. –2024. – Т. 27, № 4S. – С. 21.
22. Кальгранулин (S100A12) в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Г. А. Гарина, А. А. Камалова, И. Х. Валеева [и др.] // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 113-117.
23. Камалова А. А. Клинический случай сочетания целиакии и язвенного колита у ребенка / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, Г. М. Якупова // Фарматека. – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 20-24.
24. Камалова А. А. Суставной синдром как манифестация воспалительных заболеваний кишечника: клинический случай / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, А. А. Белозерцева // Фарматека. – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 82-87.
25. Камалова А. А. Применение фекального кальгранулина (S100A12) в качестве малоинвазивного маркера воспалительных заболеваний кишечника у детей / А. А. Камалова, Г. А. Гарина // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2025. – С. 121.
26. Камалова А. А. Серологические маркеры воспалительных заболеваний кишечника: диагностическое значение в рутинной педиатрической практике / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, М. А. Ханафина // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2025. – С. 149.
27. Камалова А. А. Роль клинико-лабораторных показателей в выявлении гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, М. А. Ханафина // Материалы конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России и стран СНГ. – Москва: ИД «МеДПрактика-М», 2025. – С. 96.
28. Ханафина М. А. Клинико-диагностическая ценность биомаркеров у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / М. А. Ханафина, Г. А. Гарина, А. А. Камалова // Белые цветы: материалы XII Международного молодёжного научного медицинский форума, посвященного 80-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Казань, 2025. – С. 1295.
29. Ретроспективная оценка клинико-диагностической ценности серологических маркеров у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / М. А. Ханафина, Г. А. Гарина, А. А. Камалова // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20, № 2. – С. 24-30.
30. Гайфутдинова А. Р. Диагностика саркопении у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. Р. Гайфутдинова, Г. А. Гарина, А. А. Малов // Белые

цветы: материалы XII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 80-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Казань, 2025. – С. 1295-1296.
31. Гарина Г. А. Малоинвазивный маркер болезни Крона у детей: кальгранулин (S100A12) как потенциальная замена илеоколоноскопии / Г. А. Гарина, А. Р. Гайфутдинова, М.А. Ханафина // Белые цветы: материалы XII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 80-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Казань, 2025. – С. 1297-1298.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аБК – активная болезнь Крона
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
аЯК- активный язвенный колит
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
нБК – неактивная болезнь Крона
нБК – неактивный язвенный колит
ОПГ – остеопротегерин
М2-ПК – М2-пируваткиназа
СРБ – С– реактивный белок
ФК – фекальный кальпротектин
ФКС - фиброколоноскопия
ЯК – язвенный колит
PCDAI – Pediatric Crohn’s Disease Activity Index
PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
S100A12 – кальгранулин
SES-CD - Simple endoscopic score for Crohn’s disease
MINI – Mucosal Inflammation Non-invasive Index
UCEIS - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
Se – sensitivity (чувствительность)
Sp – specifity (специфичность)