

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гарина Галина Алексеевна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У
ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный
руководитель: доктор
медицинских наук, профессор
Камалова Аэлиа Асхатовна

Казань – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 РОЛЬ ОСНОВНЫХ ФЕКАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....	13
1.1 ВЗК у детей: современное состояние проблемы.....	13
1.2 Клиническое значение фекального кальпротектина при воспалительных заболеваниях кишечника	15
1.3 Фекальные биомаркеры при воспалительных заболеваниях кишечника	21
Кальгранулин.....	21
М2-пируваткиназа	24
Остеопротегерин	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Дизайн исследования	28
2.2 Характеристика пациентов.....	31
2.3 Методы исследования.....	34
2.4 Методы статистической обработки данных	38
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	39
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕКАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	53
4.1 Показатели фекального кальпротектина у больных с воспалительными заболеваниями кишечника	53
4.2 Показатели М2-пируваткиназы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника	58
4.3 Показатели кальгранулина (S100A12) у больных с воспалительными заболеваниями кишечника	66
4.4 Показатели остеопротегерина у больных с воспалительными заболеваниями кишечника	73
4.5 Прогностическое значение фекальных биомаркеров.....	78

ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	82
Клинический случай №1	82
Клинический случай №2	85
Клинический случай №3	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	133
ПРИЛОЖЕНИЯ	139
Приложение 1 АНКЕТА	139
Приложение 2 Индекс PUCAI	141
Приложение 3 Индекс PCDAI	142
Приложение 4 Клинико-лабораторный индекс MINI	144
Приложение 5 Эндоскопический индекс ЯК(UCEIS)	145
Приложение 6 Простой эндоскопический индекс(SES-CD)	146
Приложение 7 Гистологический индекс Нэнси	147
Приложение 8 Гистологический индекс Geboes	148

Введение

Актуальность темы исследования

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) служит илеоколоноскопия с последующим морфологическим исследованием. Данный метод является дорогостоящим, инвазивным и требует проведения анестезиологического пособия. Кроме того, в педиатрической практике не рекомендуется применять илеоколоноскопию с целью мониторинга заболевания и контроля достижения эндоскопической ремиссии [1,10], [17, 30]. В связи с этим необходим поиск неинвазивных и информативных методов мониторинга ВЗК у детей [1, 10].

Определение фекальных биомаркеров может стать эффективным инструментом прогнозирования рецидива, индикатором процессов заживления слизистой на фоне проводимого лечения, а в некоторых случаях, прогноза ответа на терапию. Применяемый в настоящее время фекальный кальпротектин неспецифичен для воспалительных заболеваний кишечника, не всегда коррелирует с эндоскопической и морфологической активностью заболевания у детей, особенно при болезни Крона [40, 33], и не имеет прогностической значимости для оценки ответа на терапию. Следовательно, поиск неинвазивных, более специфичных и чувствительных маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника представляется актуальным и своевременным.

Степень разработанности темы

Кальпротектин на сегодняшний день считается наиболее изученным фекальным биомаркером. Определение уровня фекального кальпротектина (ФК) представляет собой ценный инструмент для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздражённого кишечника. Кроме того, исследование ФК позволяет обоснованно подходить к назначению колоноскопии у детей с рецидивирующими эпизодами абдоминальной боли и

диареи. В большинстве клинических ситуаций анализ ФК способствует дифференцированию язвенного колита и диареи невоспалительного генеза [1,10].

В то же время следует отметить, что фекальный кальпротектин не обладает достаточной специфичностью для разграничения ВЗК и других заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как кишечные инфекции, целиакия, муковисцидоз, некротизирующий энтероколит, синдром короткой кишки, кишечный полипоз, синдром избыточного бактериального роста, а также поражения кишечника при пурпуре Шенляйна – Геноха [8, 91, 88]. Опубликованы противоречивые данные о чувствительности и специфичности фекального кальпротекина для прогнозирования эндоскопической активности ВЗК [96, 78]. ФК не может рассматриваться как альтернатива илеоколоноскопии по следующим причинам:

- ФК не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для оценки эндоскопической активности болезни Крона (БК) [96];
- не определено пороговое значение ФК, которое бы отражало достижение ремиссии на фоне терапии и позволило бы с высокой степенью точности прогнозировать рецидив при болезни Крона [82];
- уровень ФК слабо коррелирует с показателями эндоскопической активности при болезни Крона с поражением тонкой кишки [21, 4];
- ФК малоэффективен при прогнозировании рецидива, как при болезни Крона, так и язвенном колите (ЯК) [34, 85];
- ФК имеет низкую прогностическую ценность при определении полной эндоскопической ремиссии язвенного колита [81];
- множество факторов: возраст, пол, диета, изменения микробиоты, а также лекарственные препараты: нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, могут оказывать влияние на уровень фекального кальпротекина, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [91].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о необходимости выбора альтернативных показателей, которые были бы лишены недостатков фекального кальпротекина. В настоящее время продолжается поиск новых

фекальных биомаркеров, среди которых наиболее перспективными являются М2-пируваткиназа (М2-ПК), остеопротегерин (ОПГ), кальгранулин (S100A12).

В единичных исследованиях было показано, что использование М2-ПК повышает точность прогноза неэффективности лечения кортикостероидами и необходимость назначения терапии второй линии у пациентов с язвенным колитом, что обосновывает важность включения М2-ПК в клиническую практику. Данный маркер демонстрирует свою эффективность в прогнозировании исходов язвенного колита и может быть использован для оценки ответа на терапию при принятии решения об эскалации лечения [27].

Опубликованные данные о роли уровня остеопротегерина свидетельствуют об эффективности в определении ответа на терапию при язвенном колите [53]. Более того, высокий уровень остеопротегерина отражает тяжесть заболевания при болезни Крона [21]. Однако количество исследований, посвященных оценке информативности данного маркера в контексте эндоскопической и гистологической активности ВЗК, остается ограниченным [21].

Согласно данным литературы, кальгранулин является высокоэффективным маркером, определяющим активную стадию ВЗК [73]. Недостатком данного исследования можно считать малое количество пациентов в исследуемой группе, а также отсутствие разделения пациентов по форме ВЗК. Недавно проведенный мета-анализ также подтверждает эффективность кальгранулина при выявлении ВЗК [70].

Таким образом, фекальный кальпротектин демонстрирует низкую эффективность в прогнозировании рецидива язвенного колита и недостаточно информативен при болезни Крона, особенно при локализации процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и тонкой кишке. Кроме того, показатели фекального кальпротектина слабо коррелируют с показателями эндоскопической активности, как при болезни Крона, так и при язвенном колите [91]. Более того, уровень ФК подвержен влиянию множества факторов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Учитывая вышеописанные ограничения,

возникла необходимость в изучении клинического значения альтернативных фекальных биомаркеров: М2-пируваткиназы, остеопротегерина и кальгранулина.

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 ФК у детей с ВЗК в соответствии с клинической, эндоскопической, гистологической картиной и при динамическом наблюдении.
3. Показать необходимость определения М2-ПК и ОПГ для диагностики активной стадии ЯК (клинической, эндоскопической и гистологической активности).
4. Изучить изменения уровня S100A12 в зависимости от клинической, эндоскопической, гистологической активности ЯК и БК.
5. Оценить уровень М2-ПК 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 — S100A12, М2-ПК и ОПГ - 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 ($\geq 92,2$ пг/мл; $\geq 75,8$ пг/мл; $\geq 97,3$ пг/мл) и ОПГ ($\geq 0,49$ нг/мл; $\geq 0,46$ нг/мл; $\geq 0,32$ нг/мл) превосходят ФК по чувствительности и специфичности при выявлении активной фазы ЯК (клинической, эндоскопической, гистологической).

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

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

Диссертационное исследование проведено с использованием аналитических, статистических методов, теоретическая и методологическая основа которых базируется на данных исследований отечественных и зарубежных ученых,

изучающих все аспекты оценки фекального кальпротектина и других биомаркеров у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Проведенная работа состоит из следующих разделов:

- поперечное аналитическое исследование – для оценки фекальных биомаркеров воспаления (М2-пируваткиназа, кальгранулин, остеопротегерин, кальпротектин) у детей с ВЗК в зависимости от показателей клинической, лабораторной, эндоскопической и гистологической активности;
- открытое проспективное сравнительное исследование – изучение диагностической значимости повышения уровня фекальных биомаркеров при оценке возможных исходов заболевания и ответа на терапию у детей с ВЗК.

Объектом исследования стали 114 детей от 2 до 18 лет, госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» и гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», с подтвержденным диагнозом язвенный колит или болезнь Крона.

У всех детей были использованы общеклинические (входящие в стандарт лечения) и специальные методы обследования: определение уровней фекальных маркеров воспаления (кальгранулин, остеопротегерин, М2-пируваткиназа, кальпротектин) с помощью ELISA (тест-системы для иммуноферментного анализа).

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 результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется соответствием дизайна поставленным цели и задачам, достаточным объемом и репрезентативностью выборки (114 детей с ВЗК), 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 г.), XXIV конгресс педиатров России (г. Москва, 2023 г.), XXX конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (г. Москва, 2023 г.), международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2023 г.), X международный медицинский молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (г. Казань, 2023 г.), Всероссийский студенческий научный форум с международным участием «Студенческая наука - 2023» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.), международная научно-практическая конференция молодых ученых «Наука и молодежь, конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности (г. Алматы, 2023 г.), научно-практическая конференция «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» (Самарканд, 2023 г.), IX Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2023 г.), XI Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (г. Казань, 2024 г.), VI научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения» (г. Москва, 2024 г.).

Личное участие диссертанта в получении научных результатов

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

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую работу диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан, педиатрического отделения №3 ГАУЗ «Городская детская больница №1» г. Казани. Отдельные результаты исследования используются в учебной работе кафедры госпитальной педиатрии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

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 свидетельство на «базу данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан».

Объем и структура 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 в себя 97 источников (10 отечественных, 87 зарубежных). Работа проиллюстрирована 59 таблицами, 24 рисунками.

ГЛАВА 1 РОЛЬ ОСНОВНЫХ ФЕКАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

1.1 ВЗК у детей: современное состояние проблемы

Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона и язвенный колит – хронические иммунопатологические заболевания, которые развиваются в результате дисрегуляции иммунного ответа организма на кишечную микробиоту у генетически предрасположенных субъектов [4, 69].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), являющиеся предметом изучения данной диссертационной работы, в рамках Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, (10 пересмотра) отнесены к классу XI Болезни органов пищеварения (K00-K93), K50-K52 Неинфекционный энтерит и колит.

Язвенный колит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [10].

Болезнь Крона – это заболевание, сопровождающееся трансмуральным воспалением с множественными поражениями любой части желудочно-кишечного тракта ото рта до заднего прохода [1].

Заболеваемость ВЗК у детей - самая высокая в Канаде, Северной Европе и Новой Зеландии и самая низкая в Южной Европе, Африке, Азии и Южной Америке. Заболеваемость на 100 000 человек в год составляет от 0,5 до 21,6 в Азии, от 0,4 до 3,0 - в Центральной и Южной Америке, от 0 до 21,3 - в Европе (исключая Фарерские острова, где заболеваемость достигает 41,5 на 100 000 человек в год), от 2,4 до 15,4 - в Северной Америке и от 5,2 до 6,8 в Океании [93]. Заболеваемость ВЗК в России составляет 4,1 на 100 тыс. населения для ЯК и 0,8 на 100 тыс. — для БК. Ежегодный прирост заболеваемости насчитывает 5-20 случаев на 100 тыс. населения, и этот показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [9]. Точных данных о распространенности БК у детей в России нет, но отдельные региональные наблюдения указывают на аналогичную

тенденцию. Так, в Санкт-Петербурге заболеваемость БК возросла за последние 10 лет более чем в 10 раз и составила 5,5 на 100 тыс., а распространенность – 20 случаев на 100 тыс. детей и подростков. За последние десятилетия в России был зафиксирован рост заболеваемости ЯК и, в отличие от европейских стран, отмечено преобладание среднетяжелых и тяжелых форм со значительной протяженностью поражения, что возможно связано с недостаточной диагностикой легких форм [4].

Примерно у 25% пациентов с ВЗК заболевание начинается в возрасте до 20 лет. За последние 10 лет частота ВЗК с началом в детском возрасте возросла в 3 раза. Среди детей с ВЗК 4% заболевают до 5 лет и 18% — до 10 лет, при этом пик заболеваемости приходится на подростковый возраст [79].

ВЗК с дебютом в детском возрасте имеют особенности [93]. ВЗК с ранним началом, до 6 лет, отличаются определенным клиническим фенотипом, ответом на лечение и исходами по сравнению с ВЗК с дебютом в более старшем возрасте [61]. ВЗК с ранним началом характеризуются агрессивным прогрессирующим течением и слабым ответом на большинство традиционных методов лечения. При ВЗК с острым ранним началом чаще, чем у старшей возрастной группы, наблюдаются внекишечные проявления - узловатая эритема, гангренозная пиодермия, артрит, спондилоартропатия, увеит [6]. Пациенты детского возраста с ВЗК имеют более высокий риск развития тяжелых форм заболевания, требующих назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по сравнению со взрослыми. Болезнь Крона у детей характеризуется большей площадью поражения вовлечением верхних отделов ЖКТ [26]. У пациентов с дебютом БК в детском возрасте также более высока вероятность осложнений, требующих хирургического вмешательства. Риск резекции части кишки к 30 годам составляет 50% при педиатрическом дебюте БК по сравнению с 15% при первой манифестации во взрослом состоянии [4].

Особую группу составляют воспалительные заболевания кишечника с ранним и очень ранним началом, которые характеризуются высокой степенью терапевтической резистентности и агрессивным вариантом течения, что значительно усложняет как лечение, так и последующую реабилитацию. В связи с

этим возрастает необходимость в проведении повторных эндоскопических исследований, особенно на этапе смены терапии или в рамках углублённой дифференциальной диагностики [10]. Однако повторные илеоколоноскопии в раннем возрасте требуют применения общего обезболивания, которое при частом использовании может оказывать неблагоприятное влияние на здоровье ребёнка в долгосрочной перспективе [30]. Эти факторы подчёркивают актуальность разработки и внедрения альтернативных, неинвазивных диагностических методов, способных заменить повторные эндоскопические исследования у данной категории пациентов.

1.2 Клиническое значение фекального кальпротектина при воспалительных заболеваниях кишечника

Фекальный кальпротектин — это растворимый белок, выделяемый активированными моноцитами и нейтрофилами в кровоток и участвующий в воспалительных процессах и/или ингибировании роста микроорганизмов. Кальпротектин содержит гетеродимер, относящийся к кальций-связывающему белку семейства S100, и он состоит из двух белков, S100A8 и S100A9 [16].

Исследование с помощью конфокальной микроскопии и иммуноцитохимии выявил высокий уровень высвобождения кальпротектина гранулоцитами, макрофагами и в меньшей степени эпителием кишечника у пациентов с ВЗК [33]. Таким образом, уровень ФК отражает наличие воспаления в стенке кишечника.

На уровень ФК могут оказывать влияние различные факторы, как преаналитические, так и постаналитические. Согласно позиции Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), к преаналитическим факторам относятся:

- Консистенция стула: содержание воды в образце может влиять на концентрацию ФК.
- Использование подгузников у маленьких детей: впитывание воды в подгузник может искусственно увеличивать концентрацию кальпротектина примерно на 30%.

- Наличие крови в образце: менструальные кровотечения, а также трещины заднего прохода и геморрой могут повышать уровень кальпротектина.

Постаналитические факторы включают условия хранения образцов:

- Комнатная температура: хранение в течение 2–3 дней.
- Холодильник (4–8°C): хранение от 5 до 7 дней.
- Замороженное состояние (-20°C или -80°C): для длительного хранения.

Дополнительно, ESPGHAN отмечает, что на уровни ФК могут влиять возраст, пол, диета, микробиота и определённые лекарственные препараты, количество употребляемой клетчатки, индекс массы тела [29, 55, 95]. В связи с этим рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала собственные референсные значения для ФК, учитывая используемые методики. Также подчеркивается важность использования одной и той же методики экстракции и тест-набора при повторных измерениях у одного пациента для обеспечения сопоставимости результатов [91].

Первый метод количественного определения фекального кальпротектина в кале был создан Roseth A.G. в 1992 году [15]. Позднее были разработаны усовершенствованные и валидированные методы иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием улучшенных методов экстракции и измерения ФК в мкг/кг [15]. Существует множество различных тестов для определения ФК в кале, однако до сих пор не согласовано пороговое значение, указывающее на наличие ВЗК [12, 62, 84, 89]. Отсутствие консенсуса отчасти связано с вариабельностью результатов, полученных с помощью различных методик определения ФК. Bourdillon G. et al. показали, что абсолютные концентрации кальпротектина, измеренные с помощью разных наборов, даже изготовленных одним и тем же производителем, могут быть несопоставимы. Так, к примеру, при измерении ФК с помощью двух наборов производителя CalproLab (США) – CALP0170 и CAL0100 показатели маркера в среднем были выше у детей по сравнению с взрослыми, а у 22% здоровых детей ФК был выше «нормального» значения, указанного для данного набора (50 мкг/г) [89]. В исследовании Ouyaert M. с соавт. сравнивали 6 разных наборов для определения ФК: диапазон концентраций и медианы

существенно различались в зависимости от метода измерения. Наибольшие показатели чувствительности и специфичности (95% и 75%) достигались при разных пороговых значениях, которые составляли от 110,0 до 411,9 мкг/г и от 41,3 до 142,9 мкг/г [12, 84]. Lee W. с соавт. определили пороговые значения ФК для оценки активности ЯК методами ИФА и количественного экспресс-теста (QРОСТ): 201,3 мкг/г и 150,5 мкг/г, соответственно (Se – 81,8% и 85,8%) [92]. Поскольку на практике пациенты часто переходят из одной лаборатории в другую, где используются разные методы анализа, необходимо знать, одинаково ли интерпретируется активность заболевания, чтобы правильно отслеживать этот показатель у пациентов с ВЗК. Следовательно, чтобы результаты были сопоставимы, настоятельно рекомендуется использовать одну и ту же методику извлечения и набор тестов для мониторинга активности заболевания у одного и того же пациента, что не всегда возможно в современных реалиях. В настоящее время за условное пороговое значение ФК, необходимое для выявления ВЗК принято 50 мкг/г [40, 91, 95].

Концентрация кальпротектина в кале, обнаруживаемая у здоровых людей, в основном колеблется в пределах ~10-50 мкг/г, которая зависит от исследуемых когорт и используемого анализа [66]. Согласно мета-анализу, включавшего 12 исследований (1059 пациентов с ВЗК, 595 с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и 491 здоровых пациентов), концентрация ФК менее 40 мкг/г исключает наличие ВЗК. Вероятность наличия ВЗК при таком уровне ФК составила менее 1% [71].

Некоторые исследователи предполагают возможность использования ФК для дифференциальной диагностики ВЗК и невоспалительных поражений кишечника при пороговом значении 100-200 мкг/г. Согласно Pieczarkowski S. et al., уровень кальпротектина <100 мкг/г может определяться у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, а также при аллергических заболеваниях, в частности, при пищевой аллергии на белок коровьего молока; при целиакии, муковисцидозе, при инфекционных гастроэнтеритах как вирусной, так и бактериальной природы, при некротическом энтероколите у новорождённых,

васкулитах, таких как пурпура Шенляйна–Геноха, а также при синдроме короткой кишки [91, 25].

Уровни ФК могут быть использованы в дифференциальной диагностике ВЗК с СРК [7]. При обследовании пациентов с симптомами, указывающими на наличие СРК, было установлено, что у 1/3 из них содержание кальпротектина составило >50 мкг/г; у 28% из которых было диагностировано органическое заболевание кишечника, тогда как в группе с кальпротектином <50 мкг/г органическое заболевание кишечника выявлено только в 3% случаев [40]. Согласно Henderson P. et al., ФК характеризуется высокой чувствительностью, но низкой специфичностью у детей с подозрением на ВЗК, что приведет к выявлению ложноположительных результатов у пациентов с СРК, острых кишечных инфекциях, гастроинтестинальной аллергии [47]. Это является основным недостатком ФК.

Наличие ближайших родственников с ВЗК в анамнезе увеличивает вероятность наличия повышенного уровня кальпротектина, несмотря на отсутствие явных заболеваний желудочно-кишечного тракта [95]. Согласно Olender K. и соавт. использование показателя 100 мкг/г вместо 50 мкг/г обладает более высокой специфичностью при диагностике ВЗК у детей [64]. Исследования продемонстрировали большую эффективность кальпротектина в диагностике ВЗК у детей, чем у взрослых [64, 37]. Это связано с большим количеством ложноотрицательных результатов при диагностике у взрослых, по причине снижения уровня фекального кальпротектина на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), а также за счёт наличия сочетанной патологии, такой как цирроз печени или целиакия [37].

Определение уровня ФК не может быть использовано для дифференциальной диагностики БК и ЯК [35, 38]. Согласно рекомендациям STRIDE-II, уровень ФК <150 мкг/г соответствует эндоскопической ремиссии БК, однако, учитывая низкую эффективность ФК, концентрацию в пределах 150-250 мкг/г принято считать «серой зоной». Даже уровни в 600 мкг/г могут отражать лишь минимальную эндоскопическую активность БК. В педиатрической практике концентрация ФК <500 мкг/г либо ее снижение более, чем на 50% может свидетельствовать об

эндоскопической ремиссии БК. При ЯК высокий уровень ФК отражает клиническую и эндоскопическую активности, однако информативность при выявлении полной ремиссии относительно низкая. Уровень ФК ниже 121 мкг/г позволяет определить эндоскопическую ремиссию ЯК с чувствительностью 79% и специфичностью 57% [81].

При БК без вовлечения толстой кишки повышенный уровень ФК может быть признаком активного воспаления в тонкой кишке у детей [41]. БК с изолированным поражением верхних отделов ЖКТ редко встречается в детском возрасте, в связи с чем в доступной литературе не найдены исследования эффективности ФК при данной локализации заболевания. Наибольшая эффективность кальпротектина была отмечена в группе пациентов, у которых имелось сочетанное поражение толстой и тонкой кишки [95].

По данным других авторов, ФК показывает большую эффективность при ЯК, чем при БК. Так, например, согласно Al-Beltagi М. с соавт. кальпротектин является чувствительным, но неспецифичным биомаркером, позволяющим оценить активность заболевания при ЯК, что подтверждается гистопатологическими и эндоскопическими исследованиями [40].

Уровень ФК рекомендуется учитывать при принятии решения о повторном проведении илеоколоноскопии при подозрении на рецидив ВЗК, однако не существует общепринятого порогового значения маркера, отражающего развитие рецидива. Определение порогового уровня ФК, выше которого пациентов следует направлять на эндоскопическое обследование, имеет решающее значение [75]. Согласно исследованию Toke N. с соавт., уровень кальпротектина у 35% пациентов в период клинической ремиссии составляет <100 мкг/г, а у 13% он превышает 1000 мкг/г, что указывает на рецидив. Однако в других исследованиях пороговые значения, указывающие на рецидив, составляли >200-300 мкг/г [94]. Согласно клиническим рекомендациям ESPGHAN, пороговым значением, наиболее точно предсказывающим рецидив ЯК, является показатель >250 мкг/г; однако в рекомендациях по болезни Крона нет определенного порогового значения, хотя ФК рассматривается в качестве полезного инструмента мониторинга БК. В

обновленных клинических рекомендациях по ЯК у детей от 2020 года утверждается, что уровень ФК не более 50 мкг/г наиболее вероятно отражает эндоскопическую ремиссию, то есть полное заживление слизистой оболочки [81].

Кальпротектин может использоваться для оценки эффективности лечения. Согласно Paul S. и соавт., у пациентов с БК значение фекального кальпротектина <250 мкг/г подтверждает стадию ремиссии [86]. По данным мета-анализа было показано, что ФК является простым, надежным и неинвазивным маркером для прогнозирования заживления слизистой оболочки у пациентов с ЯК [24]. Molander P. и соавт. подтвердили, что ФК <100 мкг/г у пациентов с БК и ЯК после индукционной фазы лечения инфликсимабом является хорошим прогностическим фактором клинической ремиссии [39]. Уровень ФК у пациентов, получавших инфликсимаб, может снизиться до нормальных значений в течение 2-х недель от начала терапии, при полном энтеральном питании нормализация ФК занимает до 6-8 недель [42]. Поэтому уровень ФК не может быть использован в качестве маркера, отражающего ответ на полное энтеральное питание на ранних сроках. У некоторых пациентов, несмотря на эффективность терапии и клиническую ремиссию, показатели ФК остаются повышенными, что является свидетельством сохранения воспалительного процесса на тканевом уровне (гистологическая активность). До сих пор не определен «приемлемый» уровень ФК, определяющий шанс рецидива заболевания для таких пациентов [60]. У пациентов, получавших инфликсимаб, ФК >160 мкг/мг ассоциировался с вероятностью рецидива более 60% в течение следующих 8 недель [13].

Несмотря на все вышеперечисленные преимущества, ФК не лишен недостатков. В некоторых исследованиях показана низкая эффективность фекального кальпротектина для прогнозирования рецидива как БК, так и ЯК. Так, Laharie D. и соавт. выявили, что для язвенного колита чувствительность составляет 41%, специфичность 85% при пороговом значении 250 мкг/г, а по данным Hart L. с соавт. выявлены показатели чувствительности и специфичности 54% и 69% при пороговом значении 135 мкг/г. По данным мета-анализа Li J. с соавт. ФК при значении выше 150 мкг/г способен прогнозировать рецидив ЯК с

чувствительностью 75% и специфичностью 77%. Чувствительность 61% и специфичность 48% при пороговом значении 130 мкг/г была обнаружена для выявления рецидива БК [34, 85, 74].

Таким образом, на сегодняшний день данные об эффективности ФК при мониторинге ВЗК противоречивы. Так, согласно одним исследованиям ФК эффективен при прогнозировании рецидива ЯК, однако малоэффективен при БК, особенно при локализации в верхних отделах ЖКТ. По результатам других – ФК показывает низкую эффективность и при ЯК, и при БК. Помимо этого, недостатком маркера является его зависимость от воздействия различных факторов как преаналитических, так и постаналитических, которые могут влиять на конечную концентрацию ФК и искажать интерпретацию результатов. Многообразие тестовых систем для определения ФК приводит к отсутствию консенсуса относительно порогового значения ФК при диагностике и мониторинге ВЗК. Учитывая вышеперечисленное, принято решение о поиске и изучении дополнительных фекальных биомаркеров, которые позволят увеличить диагностическую и прогностическую эффективность существующих методов диагностики ВЗК у детей.

1.3 Фекальные биомаркеры при воспалительных заболеваниях кишечника

В настоящее время идентифицировано множество фекальных биомаркеров, но лишь некоторые из них были тщательно изучены у детей. Среди фекальных биомаркеров при ВЗК известны следующие: лактоферрин, кальгранулин, остеопротегерин, М2-пируваткиназа, миелопероксидаза, 3-подобная хитиназа-1, матриксная миелопротеиназа [27].

Кальгранулин

Кальгранулин (S100A12) представляет собой маркер воспаления кишечника, который вырабатывается активированными гранулоцитами [2, 73]. В проспективном исследовании De Jong M. был изучен уровень фекального S100A12

у "наивных" пациентов с ВЗК (22 с болезнью Крона и 1 с язвенным колитом) в возрасте от 18 месяцев до 18 лет (n=23) на момент постановки диагноза. Результаты показали, что уровень S100A12 был значительно повышен у детей с установленным диагнозом БК; данный биомаркер продемонстрировал чувствительность и специфичность на уровне 96% и 92% соответственно при сравнении с контрольной группой. Это позволяет рассматривать S100A12 в качестве потенциального инструмента для первичной диагностики БК и скрининга детей с подозрением на ВЗК [56].

У детей с панколитом была выявлена корреляция между уровнем фекального S100A12 и педиатрическим индексом активности болезни Крона (PCDAI), СОЭ, количеством тромбоцитов и сывороточным S100A12, но не было обнаружено взаимосвязи с показателями СРБ и альбумина. У детей с изолированным поражением различных отделов кишечника (терминальный илеит, колит, илеоколит) также была установлена корреляционная связь между уровнем фекального S100A12 и показателями СРБ, тромбоцитов и альбумина; при этом не наблюдалось связи с уровнями PCDAI или СОЭ [61]. Таким образом, определение уровня фекального S100A12 может быть полезным как для выявления детей с ВЗК, так и для оценки степени клинической и лабораторной активности при болезни Крона [5, 51].

Высокие уровни S100A12 также были обнаружены в сыворотке крови и слизистой оболочке толстого кишечника у детей с ВЗК [70].

Кроме того, исследования продемонстрировали повышенную концентрацию S100A12 у детей с СРК. Однако содержание S100A12 при БК и ЯК существенно выше, чем при СРК [28].

Также была выдвинута гипотеза о потенциальной роли этого провоспалительного белка в прогнозировании рецидивов у пациентов с ВЗК. В исследовании Cenni S. уровень S100A12 оказался выше у детей в активной стадии заболевания согласно клиническим индексам активности (медиана = 66,4 мкг/мл при активном заболевании в сравнении с 42,7 мкг/мл при ремиссии) и

эндоскопически активной фазе (медиана = 53 мкг/мл в сравнении с 31 мкг/мл) как при болезни Крона, так и при язвенном колите по сравнению с ремиссией [90].

Согласно систематическому обзору, проведенному Witarto B.S., в котором были проанализированы данные семи исследований, охватывающих 712 детей (из них 238 пациентов с ВЗК и 474 пациента контрольной группы), было установлено, что уровень S100A12 в кале детей с ВЗК значительно повышен. Это открытие позволяет рассматривать S100A12 как неинвазивный инструмент для диагностики ВЗК у детей, демонстрируя высокие показатели специфичности (97%) и чувствительности (95%). Более того, фекальный S100A12 продемонстрировал большую эффективность в выявлении ВЗК по сравнению с ФК, с показателями чувствительностью 97% против 68,2%. Однако следует отметить, что в данном исследовании пациенты с ВЗК не были разделены на подгруппы по типам заболевания — ЯК и БК, а также авторы не проводили оценку показателей в зависимости от клинической, лабораторной, эндоскопической и гистологической активности [70].

Особый интерес представляют результаты исследований, посвященных оценке уровня S100A12 для мониторинга эффективности проводимой противовоспалительной терапии. В частности, в исследовании Heida A. было продемонстрировано, что уровень S100A12 у пациентов с болезнью Крона постепенно снижался после назначения полного энтерального питания до достижения клинической ремиссии. Уровень S100A12 был значительно повышен у пациентов с тяжелой формой БК и снижался после начала терапии [73].

Несмотря на то, что фекальный кальгранулин продемонстрировал высокую специфичность и чувствительность при первичной диагностике ВЗК и может быть использован для выявления активной стадии заболевания, на сегодня отсутствуют исследования, посвященные применению данного маркера для определения эндоскопической и гистологической активности ВЗК, а также для оценки эффективности проводимой терапии. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области для более полного понимания роли фекального кальгранулина в клинической практике.

М2-пируваткиназа

Пируваткиназа является важным ферментом гликолиза и образует различные изоферменты: тетрамер (М1), присутствующий в тканях головного мозга, скелетных мышц и сердечной мышцы, и димер (М2-ПК), который выделяется быстро делящимися клетками.

Установлено, что высокие уровни М2-ПК определяются в кале и сыворотке пациентов при ВЗК и раке толстой кишки. Более высокие концентрации М2-ПК наблюдались у пациентов с активными ВЗК [5, 63, 76]. Показатели М2-ПК в стуле были выше у детей с активной БК по сравнению с здоровыми. М2-пируваткиназа является многообещающим чувствительным инструментом для определения степени тяжести воспалительного процесса в кишечнике [14].

В недавнем многоцентровом когортном исследовании была оценена способность четырех фекальных маркеров — кальпротектина, лактоферрина, М2-ПК и S100A12 — в прогнозировании исходов тяжелого язвенного колита у детей [34]. В данное проспективное многоцентровое исследование вошел 101 ребенок, у которого педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) на третий день внутривенной стероидной терапии при поступлении в стационар составил 72 ± 12 баллов. Повторное исследование биомаркеров проводилось при выписке у 24 детей. Исходные средние показатели всех маркеров были высокими: кальпротектин — 4215 мг/г (диапазон 2297-8808), лактоферрин — 212 мг/г (114-328), М2-пируваткиназа (М2-ПК) — 363 Ед/г (119-3104), и S100A12 — 469 мг/г (193-1112). При анализе прогностической ценности М2-ПК было установлено, что повышение уровня этого маркера превосходит три других в отношении прогнозирования ответа на лечение кортикостероидами, что подтверждается площадью ROC-кривой, равной 0,75 (95% ДИ от 0,64 до 0,85; $p < 0,001$), в то время как остальные маркеры показали площадь ROC менее 0,65.

Результаты исследования Edwards Т. с соавт. продемонстрировали, что повышенные показатели всех четырех биомаркеров коррелировали с тяжестью течения заболевания. Тем не менее, среди всех изученных маркеров исключительно повышенный уровень М2-ПК проявил значимую прогностическую

ценность в отношении резистентности к кортикостероидной терапии у пациентов с язвенным колитом и необходимости применения альтернативных методов лечения. Данный факт указывает на перспективность использования М2-ПК в качестве диагностического маркера в клинической практике [55].

В исследовании, проведенном Boschetti G., проведена сравнительная оценка повышения уровней фекальных биомаркеров, таких как кальпротектин, лактоферрин, М2-ПК, неоптерин и зонулин, для прогнозирования ответа на терапию у пациентов с активным ЯК. Результаты показали, что уровень М2-ПК был значительно ниже у пациентов с ЯК, у которых терапия оказалась эффективной. Кроме того, была установлена тесная корреляционная связь между уровнем М2-ПК и эндоскопическим индексом активности язвенного колита (UCEIS). Однако следует отметить, что значения М2-ПК не различались при сравнении эндоскопически активной и неактивной фаз БК [11].

Эффективность М2-ПК в оценке ответа на терапию инфликсимабом на второй неделе наблюдения оказалась выше по сравнению с лактоферрином и кальпротектином у пациентов с ЯК [11].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что М2-пируваткиназа может быть эффективна в прогнозировании эскалации терапии при ЯК, а также может использоваться для выявления ответа на терапию при принятии решения о смене схемы лечения.

Остеопротегерин

Остеопротегерин, также известный как фактор, ингибирующий остеокластогенез, представляет собой гликопротеин, который функционирует в качестве рецептора, предотвращающего активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B). NF- κ B является ключевым регулятором воспалительных процессов и фактором транскрипции генов, связанных с иммунным ответом, а также важным медиатором воспаления. Комплекс OPG-RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) может способствовать воспалению слизистой оболочки ЖКТ [5, 63].

Учитывая, что концентрация сывороточного остеопротегерина зависит от метаболизма костной ткани, определение уровня ОПГ в кале и слизистой оболочке кишечника представляется более информативным для оценки степени воспалительного процесса [59]. Исследования показали, что уровень ОПГ был значительно повышен при болезни Крона средней и тяжелой степени по сравнению с легкой формой заболевания, что указывает на его потенциальную полезность в качестве маркера клинической активности при данной патологии [53].

Кроме того, было установлено, что уровень фекального ОПГ был выше у пациентов, у которых терапия кортикостероидами оказалась неэффективной, по сравнению с теми, кто получил эффективное лечение. В исследовании, проведенном Levine A., участвовали 83 ребенка с язвенным колитом, находившихся на внутривенной терапии ГКС; повторный забор биомаркеров осуществлялся на третий день после начала терапии. Уровень ОПГ был выше у детей с отсутствием ответа на терапию по сравнению с детьми, у которых назначенное лечение было эффективно. При этом ОПГ продемонстрировал большую эффективность в определении ответа на терапию по сравнению с лактоферрином, кальгранулином и ФК, а также сопоставимую эффективность с М2-ПК [21].

Диагностическая значимость ОПГ при ВЗК была дополнительно подтверждена исследованием у детей с недавно диагностированной БК, которое показало повышенные уровни ОПГ как в сыворотке крови, так и в слизистой оболочке кишечника [21]. Важно отметить, что уровень фекального ОПГ также был значительно повышен при среднетяжелой форме болезни Крона (6463 ± 8691 пг/мл) и легкой форме (477 ± 848 пг/мл) по сравнению со здоровыми детьми ($63 \pm 0,001$ пг/мл; $p < 0,0001$). Более того, уровень ОПГ как в сыворотке крови, так и в кале, уменьшился после курса полного энтерального питания.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что остеопротегерин является эффективным маркером для выявления ВЗК. Он отражает степень воспаления при БК и демонстрирует высокие уровни при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания. Фекальный ОПГ показал себя более эффективным инструментом для

оценки ответа на терапию по сравнению с фекальным кальпротектином, лактоферрином и калыгранулином и обладал сопоставимой эффективностью с М2-ПК.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе кафедры госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Садыкова Д.И.) в период 2022–2025 гг. Набор материала проводился на клинической базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России – ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (главный врач, заслуженный врач РТ, к.м.н. Зиатдинов А. И.); ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Башкортостан» (главный врач – Семавина Л.Ю.). Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (председатель – проф., д.м.н. Гурылева М. Э., протокол заседания №9 от 22.11.2022).

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в два этапа (таблица 2.1):

Таблица 2.1 – Протокол исследования

№	1 этап	2 этап
Структура исследования	Комплексная оценка клинических, лабораторных и инструментальных индексов активности у детей с ВЗК. Набор пациентов в диагностическом отделении ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ (г. Казань) и ГБУЗ РДКБ (г. Уфа)	Оценка эффективности фекальных биомаркеров в прогнозировании ответа на терапию
Дизайн исследования	поперечное аналитическое	проспективное сравнительное исследование

Продолжение таблицы 2.1

№	1 этап	2 этап
Методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> - жалобы, анамнез заболевания, анамнез истории развития заболевания (форма 112/у), объективный осмотр - определение индексов клинической активности PUCAI, PCDAI - антропометрия (рост, вес, ИМТ, z-score) - биохимический анализ крови: общий белок, глюкоза, альбумин, холестерин, мочевины, креатинин, липаза, билирубин общий/прямой, СРБ, АЛТ, АСТ, холестерин - коагулограмма: АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген - иммунограмма: Ig G, IgA, Ig M ANCA, АТ к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Ig A, Ig G - фекальный кальпротектин, М2-пируваткиназа, кальгранулин, остеопротегерин - илеоколоноскопию -эзофагогастродуоденоскопию -ступенчатая биопсия слизистой оболочки всех осмотренных отделов 	<ul style="list-style-type: none"> - оценка фекальных биомаркеров (М2-пируваткиназа, кальпротектин) -исследование лабораторных показателей: - ОАК - биохимический анализ крови: общий белок, глюкоза, альбумин, холестерин, мочевины, креатинин, липаза, билирубин общий/прямой, СРБ, АЛТ, АСТ, холестерин; - коагулограмма: АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген; - иммунограмма: Ig G, IgA, Ig M ANCA, АТ к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Ig A, Ig G - индексы активности (PUCAI, PCDAI).
Количество наблюдений, критерии включения/невключения	<p>114 детей с ВЗК и 30 условно-здоровых детей контрольной группы.</p> <p>Сроки набора пациентов: 2022-2025гг.</p>	<p>64 пациента с ВЗК, у которых повторно определялся кальпротектин (ЯК n=47; БК n=17);</p>
	<ul style="list-style-type: none"> -Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза ВЗК; возраст до 18-и лет; наличие информированного согласия. - критерии неключения: острые инфекционные заболевания; 	<p>Из них у 24 человек определялась М2-ПК (ЯК n=16; БК n=8).</p>

1. Поперечное аналитическое исследование включало оценку клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических индексов активности у пациентов с ВЗК. Помимо этого, у пациентов с ВЗК оценивались уровни фекальных биомаркеров (ФК, М2-ПК, кальгранулин, остепротегерин) (рисунок 2.1).

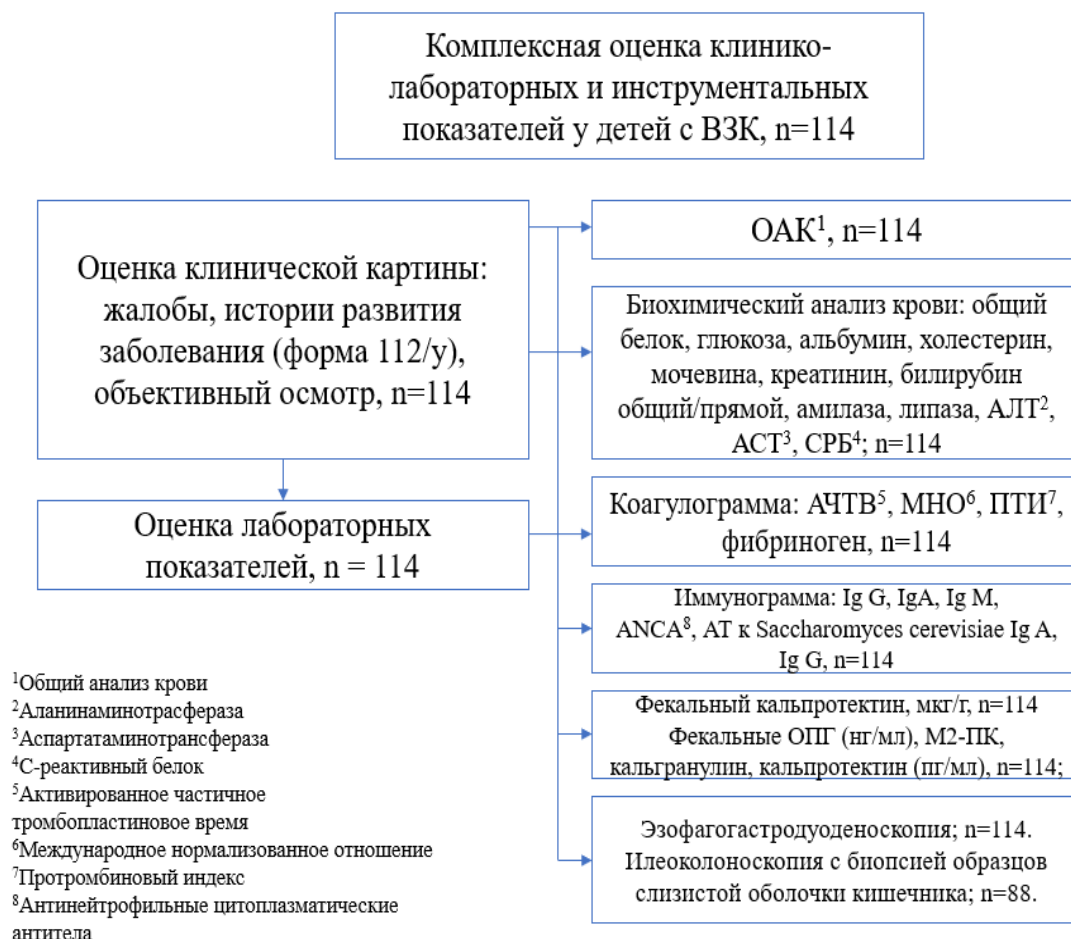


Рисунок 2.1 – Схема поперечного аналитического исследования детей с ВЗК

2. На втором этапе выполнялось проспективное сравнительное исследование показателей фекальных биомаркеров.

В исследование вошли 64 ребенка, из них 47 с ЯК, 17 с БК; повторная оценка уровня фекального кальпротектина была проведена у 64 детей (47 с ЯК, 17 с БК); из них у 24 больных повторно исследована М2-ПК (16 с ЯК, 8 с БК), (рисунок 2.2). Ме возраст составила 14 лет (Q1-Q3 11-16 лет). Повторный анализ М2-ПК проводился через 10 дней для оценки эффективности проводимой терапии, кальпротектина – через 6 и 12 месяцев для неинвазивного динамического контроля

воспаления, согласно рекомендуемым срокам диспансерного наблюдения наблюдения пациентов с ВЗК – 1 раз в 6 месяцев.

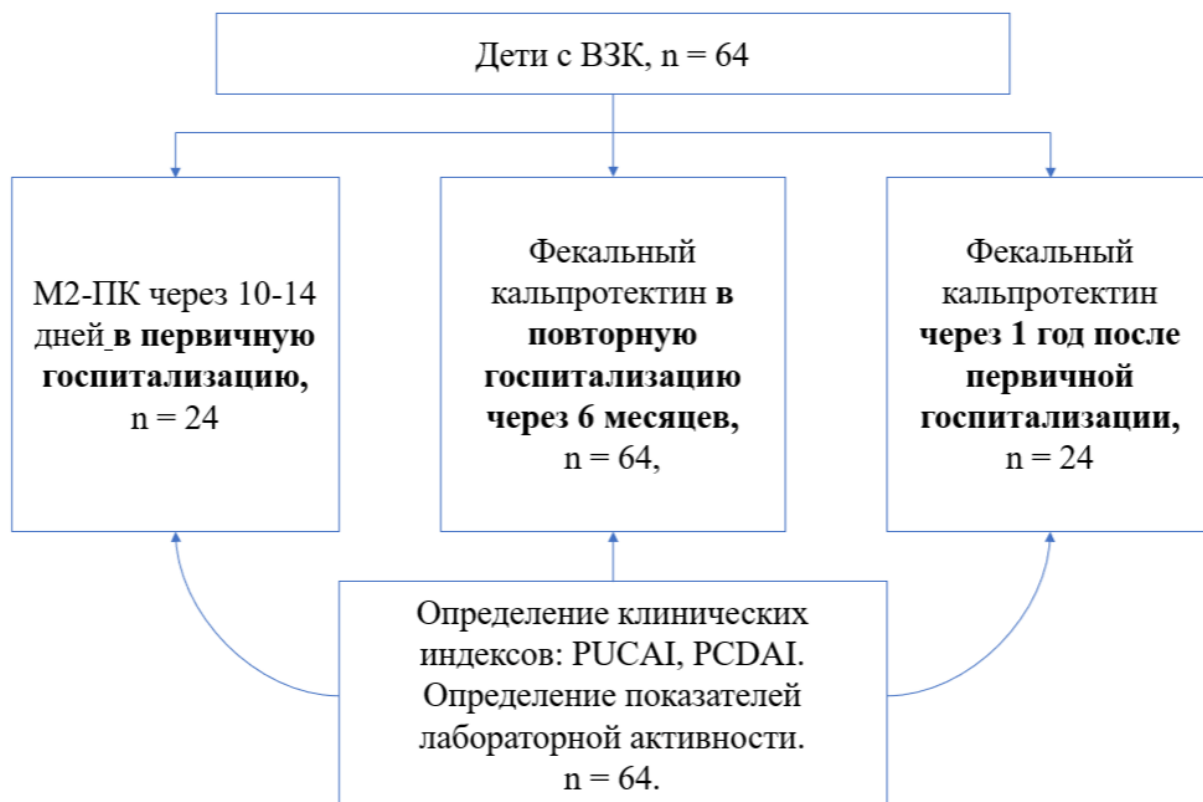


Рисунок 2.2 – Схема проспективного сравнительного исследования эффективности фекальных биомаркеров у детей с ВЗК

2.2 Характеристика пациентов

В исследование были включены 114 детей с установленным по МКБ 10 диагнозом: «язвенный колит» - К.51 и «болезнь Крона» - К.50.

Язвенный колит и болезнь Крона были диагностированы на основании оценки жалоб, анамнеза заболевания, клинического осмотра и результатов лабораторных, эндоскопических и гистологических методов [4,5].

Общий объем исследуемой выборки для исследования составил 114 детей. Согласно цели исследования, требуемый объем выборки рассчитывался следующим образом с помощью онлайн-калькулятора платформы [Questionstar 2.1](#).

Допустимая погрешность составила 5%, уровень надежности 95%, доля признака в генеральной совокупности 0,008%.

Таким образом, объем выборки, составляющий 114 пациентов, используемый в исследовании, может считаться достаточным для получения статистически значимых различий при сравнении частот.

Анализ данных показывает, что среди пациентов с ЯК наблюдается практически равное распределение по полу. Контрольная группа сопоставима с исследуемыми группами по половому составу (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по полу

Нозологическая форма	Пол				p
	Мужской		Женский		
	n	%	n	%	
ЯК (1)	41	48	44	52	>0,05
БК (2)	18	62	11	38	>0,05
Контроль (3)	14	46	16	54	>0,05
p	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05		p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05		

Средний возраст детей с ЯК, БК и контрольной группе был сопоставим (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Возрастная характеристика детей с ВЗК и группы контроля

Нозологическая форма	Me (Q1-Q3) лет	n	p
ЯК (1)	14 (11– 16)	85	> 0,05
БК (2)	14 (11– 16)	29	> 0,05
Контроль (3)	14 (11– 17)	30	> 0,05
p	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$		

Оценка клинической активности ЯК и БК (активная/ неактивная стадия) проводилась на основании педиатрических индексов активности ЯК – PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index [10] и БК – PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) [1].

В таблице 2.4 представлена характеристика пациентов с ЯК, включающая данные о степени активности заболевания, локализации воспалительного

процесса и периоде заболевания.

Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с язвенным колитом

Критерий	Градации	n	%
Активность PUCAI	неактивная стадия (ремиссия)	16	18,8
	минимальная активность	30	35,2
	умеренная активность	30	35,2
	высокая активность	9	10,8
Локализация	E1 – проктосигмоидит	22	25,9
	E2 – левосторонний колит	15	17,6
	E3 – тотальный	48	56,5
Период заболевания	Дебют	43	50,5
	Рецидив	26	30,5
	Ремиссия	16	19,0

Большинство пациентов находились в активной стадии заболевания, причем 66% составили дети с минимальной и умеренной степенью активности. Однако также стоит отметить, что 10,8% пациентов имели высокую активность заболевания, что требует особого внимания и возможно более интенсивного лечения. Наиболее распространенной формой являлся тотальный колит.

В представленной таблице 2.5 описана характеристика пациентов с БК.

Таблица 2.5 – Характеристика пациентов с болезнью Крона

Критерий	Градации	n	%
Активность, PCDAI	неактивная (ремиссия)	10	34,4
	активная легкая или среднетяжелая форма	14	48,2
	тяжелая форма	5	17,4
Локализация	L1 – терминальный илеит	4	13,8
	L2 – изолированный колит	2	7,0
	L3 – илеит и колит	7	24,1
	L4a – верхние отделы с поражением до связки Трейца	0	0
	p – перианальные проявления	1	3,4
	L3 + p	5	17,3
	L3 + L4	4	13,8
	L1 + p	4	13,8
	L1 + L4	1	3,4
	L3 + L4 + p	1	3,4
Период заболевания	Дебют	17	58,6
	Рецидив	2	7,0
	Ремиссия	10	34,4

Большинство пациентов (48,2%) имели активную легкую или среднетяжелую форму болезни Крона. Только треть находились в ремиссии.

Наиболее распространенной формой являлась L3 - илеоколит (37,9%), что указывает на значительное вовлечение как тонкой, так и толстой кишки у большинства пациентов. Комбинированное поражение различных отделов ЖКТ встречалось у половины больных с БК, причем наиболее частым было сочетание с перианальными проявлениями.

2.3 Методы исследования

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по ЯК и по БК диагностика ВЗК у детей базируется на результатах обследования, объективного осмотра, включающего осмотр перианальной области; лабораторные и инструментальные методы.

Клиническая активность определялась с помощью индексов активности: PUCAI для ЯК, PCDAI для БК (приложения 2, 3). Также использовался клинико-лабораторный индекс MINI (Mucosal Inflammation Non-invasive Index) (приложение 4).

Лабораторные методы включали: общеклинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, альбумин, холестерин, мочевины, креатинин, липаза, билирубин общий/прямой, С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), холестерин), коагулограмму, определяли серологические маркеры ANCA, ASCA в дополнение к иммунограмме (IgG, IgA, IgA), бактериологическое и микробиологическое исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, копрологическое исследование, исследование ФК (ИФА, Cloud-Clone corp. (США) – пг/мл и Quantum Blue fCal (Швейцария) – мкг/г.). Инструментальные методы исследования включали: илеоколоноскопию, эзофагогастродуоденоскопию, ступенчатую биопсию слизистой оболочки всех осмотренных отделов, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, тонкокишечную видеокапсульную эндоскопию (по показаниям).

Материалом исследования служили регистрационные карты, анкеты, клинико-лабораторный индекс Mucosal Inflammation Non-invasive Index (MINI) [23] (приложение 4), форма учета показателей эндоскопических (Simple endoscopic score for Crohn's disease – SES-CD для БК [2, 16]; Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) для ЯК) [39, 47] (приложения 5, 6) и гистологических индексов активности - индекс Geboes [60, 62] для БК; индексы Geboes и Nancy [59] для ЯК (приложение 7, 8), истории болезни пациентов диагностического отделения ДРКБ и отделения гастроэнтерологии РДКБ, история развития ребенка.

Забор биоматериала (фекалий) проводился у пациентов в стерильный контейнер с ложечкой и крышкой. Для сбора кала использовалось медицинское судно или горшок. После дефекации отбиралась проба кала в количестве 5-10 граммов (одна чайная ложка, но не более 1/3 объема контейнера) и закрывалась крышкой. Сразу после сбора пробирка с биоматериалом помещалась в морозильную камеру с температурой -20°C с целью консервации. Для проведения ИФА использовались наборы компании CloudClone, США. ИФА проводился на базе Центральной научной лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России совместно со старшим научным сотрудником, доктором биологических наук Валеевой И. Х (рисунок 2.3). Кальгранулин, кальпротектин и М2-пируваткиназа измерялись в пг/мл, остеопротегерин - в нг/мл. Для выполнения анализа подготавливались гомогенаты тканей следующим образом: биоматериал промывался в охлажденном ФСБ (фосфатно-солевой буфер), чтобы удалить лишний кал перед гомогенизацией. Затем образец биоматериала измельчался на маленькие кусочки и гомогенизировался в свежем лизис-буфере — 1 мл лизис-буфера на 20-50 мг образца биоматериала, стеклянным гомогенизатором на льду. Полученная суспензия обрабатывалась ультразвуком с помощью ультразвукового дезинтегратора до тех пор, пока раствор не осветлялся. Затем производилось центрифугирование в течение 5 минут с ускорением 10000g, собирался супернатант и производилась процедура ИФА (анализатор BioTek Instruments, США):

1. Определялись лунки для разведенных стандартов, для бланка (нулевой уровень) и для образцов. Приготавливались 7 лунок для стандартов и 1 для бланка. Добавлялось по 100 мкл разведенных стандартов, образцов и бланк в соответствующие лунки.

2. Подготовленные лунки закрывались плёнкой для планшета и инкубировались в течение 1 часа при температуре 37 С, после чего жидкость из лунок удалялась.

3. Добавлялось по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента А в каждую лунку, после чего лунки вновь закрывались плёнкой для планшета и инкубировались в течение 1 часа при температуре 37 С.

4. Удалялась жидкость из лунок с последующим промыванием 350 мл промывающего раствора (1х) каждой лунки при помощи пипетки, диспенсера или вошера. Оставшаяся жидкость полностью удалялась из всех лунок встряхиванием на фильтровальную бумагу. Процедура повторялась 3 раза.

5. Добавлялось по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента В в каждую лунку с последующей инкубацией под пленкой в течение 30 минут при температуре 37 С.

6. Добавлялось 90 мкл ТМБ в каждую лунку. Инкубация в течение 10-20 минут при температуре 37 С. Жидкость приобретала голубой цвет.

7. Добавлялось 50 мкл Стоп-реагента в каждую лунку. Жидкость приобретала желтый цвет, после чего подвергалась перемешиванию путем постукивания по боковой части планшета.

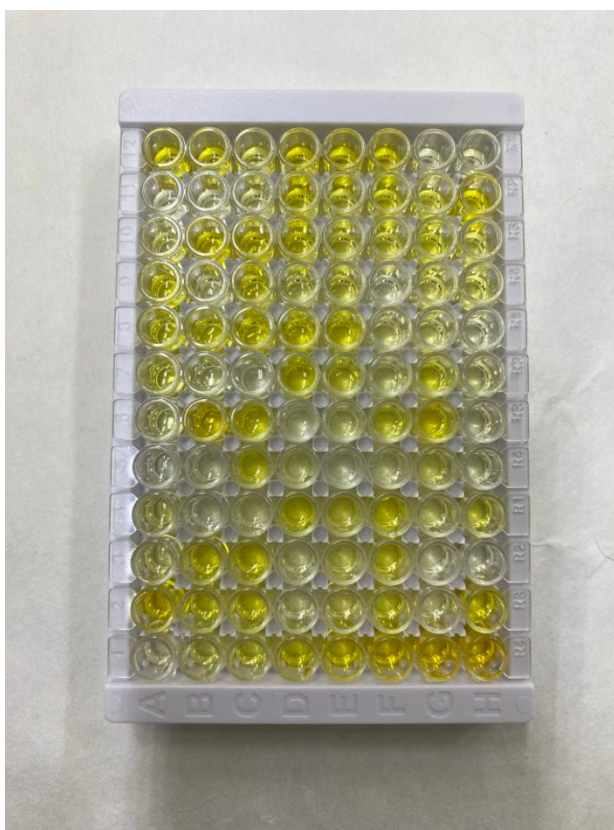


Рисунок 2.3 - Планшет с образцами на последнем этапе проведения ИФА

Илеоколоноскопия проводилась на процессоре EVIS EXERA III CLV-190 (Япония), аппарат Q-180AL (11,3 мм) (врачи эндоскопического отделения ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ: заведующий Поляков Н.С., Львов А.П., Хабибулина А.Р., врач эндоскопического отделения ГБУЗ «РДКБ МЗ РБ»: Парамонов В. А.).

Патоморфологическое исследование проводилось в лабораториях ДРКБ г. Казани Кузнецовой А. Г., и РДКБ г. Уфы Гавриловой Л. Г. с помощью электронной микроскопии предварительно подготовленных препаратов, окрашенных гематоксилином-эозином.

Согласно цели исследования объем сравниваемых групп рассчитывался по формуле Лера для средних величин при мощности исследования 80% (2.2):

$$n = \frac{16}{\delta / \sigma} \quad (2.2)$$

где n – минимальное число исследуемых, δ – минимальная клинически значимая разность показателей (измеряется в тех же единицах, что и сами показатели, и соответствует разности средних в сравниваемых группах), σ – стандартное

отклонение для сравниваемых показателей (определяется по данным пилотного исследования). Количество пациентов группы контроля составило 30 человек.

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.2. Полученные данные были подвергнуты анализу 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 (Ме [Q1 – Q3]).

Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p) равном 0,05. Качественные показатели анализировались с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

В анализе «до-после» использован критерий Фридмана. Для оценки связи двух признаков (p) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Для расчета отношения шансов использовали таблицы сопряженности. 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Проведена оценка анамнестических, клинических и лабораторных характеристик детей с ВЗК в дебюте заболевания и в момент включения в исследование.

В таблице 3.1 представлена возрастная характеристика детей с ВЗК в дебюте.

Таблица 3.1 – Возрастная характеристика детей с ВЗК в дебюте

Возраст	Язвенный колит n=85		Болезнь Крона n=29		p
	n	%	n	%	
A1a: 0 - < 10 лет: ранний дебют	21	24,7	5	17,2	0,409
2-6 лет	7	8,2	2	6,8	0,818
6-10 лет	14	16,3	3	10,4	0,424
A1b: 10 - < 17 лет	64	73,7	23	82,8	0,661

У большинства детей с ЯК и БК заболевание дебютировало в возрасте старше 10 лет. В то же время ранний дебют заболевания (до 10 лет) наблюдался примерно у 1/3 детей, при этом наибольшее количество случаев в этой группе зарегистрировано среди пациентов в возрасте от 6 до 10 лет.

Возрастная характеристика детей с ВЗК при включении в исследование демонстрирует преобладание подросткового возраста (>10 лет) как для ЯК, так и для БК (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Возрастная характеристика детей с ВЗК при включении в исследование

Возраст	Язвенный колит n=85		Болезнь Крона n=29		p
	n	%	n	%	
A1a: 0 - < 10 лет: ранний дебют	13	15	3	10,3	0,508
2-6 лет	2	2	1	3,6	0,751

Продолжение таблицы 3.2

Возраст	Язвенный колит n=85		Болезнь Крона n=29		p
	n	%	n	%	
6-10 лет	11	13	2	6,8	0,377
A1b: 10 - < 17 лет	72	85	26	89,6	0,508

В таблице 3.3 представлены жалобы и симптомы на момент включения в исследование.

Таблица 3.3 – Жалобы и клинические проявления ВЗК у детей на момент включения в исследование

Жалобы и клинические проявления	ЯК, n=85		БК, n=29		p _{ЯК-БК}
	абс.	%	абс.	%	
Боли в животе:					
острые	4	4,7	0	0	-
тупые	45	53	18	62	0,431
1-3 балла по ВАШ (слабая боль)	18	21,2	6	20	0,359
4-6 баллов по ВАШ (умеренная боль)	22	25,8	12	41,3	0,410
6-7 баллов по ВАШ (сильная боль)	5	5,8	0	0	-
7-9 баллов по ВАШ (очень сильная боль)	2	2,3	0	0	-
10 баллов по ВАШ (нестерпимая боль)	0	0	0	0	-
Локализация болей в животе					
боль в эпигастрии	12	14,1	5	17,2	0,684
боль в левой подвздошной области	26	30	1	3,4	0,001
боль в гипогастрии	4	4,7	0	0	-
боль в мезогастрии	6	7	2	6,8	0,977
боль в правой подвздошной области	0	0	10	34,4	-
Характеристики стула:					
диарея	4	4,7	5	17,2	0,031
диарея с примесью крови	32	37,6	0	0	-
оформленный стул с примесью крови	2	2,3	1	3,4	0,751
запоры	1	1,1	1	3,4	0,422
Другие проявления:					
снижение массы тела до 5 кг	2	2,3	2	6,8	0,251
снижение массы тела от 5-10 кг	1	1,1	2	6,8	0,097
тенезмы	7	8,2	1	3,4	0,384
ночные дефекации	5	5,8	0	0	-
лихорадка	1	1,1	1	3,4	0,422
гноетечение из свища	0	0	1	3,4	-

Анализ клинических проявлений показал различия в характере симптомов между детьми с ЯК и БК. В частности, пациенты с БК чаще сообщали о диарее и локализованных болях в левой подвздошной области. В то же время только для БК были характерны боли в правой подвздошной области. Полученные данные подчеркивают важность дифференциальной диагностики между этими двумя формами ВЗК на основании клинических проявлений.

У одного из пациентов БК дебютировала с синдрома «острого живота» с последующей аппендэктомией.

Был проведен анализ структуры внекишечных проявлений у детей с ВЗК (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей

Показатели	ЯК, n=85		БК, n=29		p ^{ЯК-БК}
	абс.	%	абс.	%	
Внекишечные проявления (общее число)	13	15,2	19	65,5	0,001
Аутоимунный гепатит	0	0	2	6,8	-
Интерстициальная пневмония	1	1,1	0	0	-
Интерстициальный нефрит	1	1,1	0	0	-
Первичный склерозирующий холангит	4	4,7	2	6,8	0,649
Стоматит	1	1,1	5	17,2	0,003
Узловатая эритема	0	0	1	3,4	-
Поражение суставов	5	5,8	7	24,1	0,008

Внекишечные проявления чаще встречались у пациентов с БК, причем стоматит и поражение суставов наблюдались статистически значимо чаще при БК, чем при ЯК.

Также проведена оценка структуры сопутствующих заболеваний (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Сопутствующие заболевания у детей с ВЗК

Сопутствующие заболевания	ЯК, n=85		БК, n=29		p ^{ЯК-БК}
	абс.	%	абс.	%	
Псориаз	1	1,2	1	3,4	0,422
Холецистит	3	3,5	2	6,8	0,445
Дисфункция билиарного тракта	24	28,2	4	13,8	0,119
Дуоденогастральный рефлюкс	13	15,3	6	20,7	0,501

Анализ сопутствующих заболеваний у детей с ЯК и БК не продемонстрировал статистически значимых различий между группами.

Анализ антропометрических данных показывает наличие определенных различий в уровне физического развития между пациентами с ЯК и БК. Так, тяжелая степень БЭН чаще встречается у пациентов с БК. Задержка роста чаще встречалась у пациентов с БК (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Уровень физического развития детей с ВЗК

Показатели	Уровень физического развития	ЯК, n=85		БК, n=29		p ^{ЯК-БК}
		абс.	%	абс.	%	
z-score рост к возрасту	Выраженная задержка роста	3	3,5	1	3,4	0,984
	Задержка роста	13	15,3	10	34,5	0,027
	Норма	69	81,2	18	62	0,037
z- score ИМТ к возрасту	Тяжелая БЭН	1	1,2	6	20,7	0,003
	Умеренная БЭН	12	14,1	4	13,8	0,966
	Легкая БЭН	15	17,6	6	20,7	0,716
z- score ИМТ к возрасту	Норма	50	58,8	9	31,0	0,010
	Избыток массы тела	6	7,1	3	10,3	0,571
	Ожирение	1	1,2	1	3,4	0,422

Анализ антропометрических данных показывает наличие определенных различий в уровне физического развития между пациентами с ЯК и БК. Так, тяжелая степень БЭН чаще встречается у пациентов с БК. Задержка роста чаще встречалась у пациентов с БК.

Анализ лабораторных показателей показывает, что в активную фазу ЯК и БК не выявлено статистически значимых различий отклонений показателей ОАК

(таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Структура отклонений показателей клинического анализа крови детей в зависимости формы ВЗК в активную фазу

Показатели	Интерпретация	аЯК (n=65)		аБК (n=20)		
		абс.	%	абс.	%	p ^{аЯК-аБК}
СОЭ	Повышение	37	58,7	10	50	0,741
	Снижение	1	1,6	1	5	0,349
	Норма	25	39,7	9	45	0,487
Лейкоциты	Повышение	25	38,5	5	25	0,332
	Снижение	0	0	1	5	-
	Норма	40	61,5	14	70	0,585
Нейтрофилы	Повышение	11	16,9	4	20	0,680
	Снижение	12	18,5	4	20	0,801
	Норма	42	64,6	12	60	0,594
Тромбоциты	Повышение	10	15,4	6	30	0,114
	Норма	55	84,6	14	70	0,114
Гемоглобин	Повышение	1	1,5	2	10	0,349
	Снижение	26	40	11	60	0,167
	Норма	38	58,5	7	30	0,097
Эритроциты	Повышение	0	0	3	15	-
	Снижение	11	16,9	3	15	0,498
	Норма	54	83,1	14	70	0,360
Лимфоциты	Повышение	10	15,4	3	15	0,966
	Снижение	8	12,3	3	15	0,693
	Норма	47	72,3	14	70	0,742
Моноциты	Повышение	21	32,3	7	30	0,713
	Снижение	0	0	2	10	-
	Норма	44	67,7	11	60	0,430

В активную фазу ЯК чаще отмечаются анемия (40%, n=26), повышенный уровень СОЭ (58,7%, n=37) по сравнению с неактивным ЯК (5% и 20%, соответственно). При БК не обнаружено статистически значимых различий частоты отклонений показателей гемограммы от нормы в зависимости от активности заболевания.

В активную фазу БК статистически значимо чаще отмечается повышенный уровень СРБ, а также сниженный уровень альбумина. Гипоальбуминемия связана с потерей белка в связи с мальабсорбцией, а более частое повышение СРБ связано с выраженностью воспалительного процесса (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Структура отклонений показателей биохимического анализа крови у детей в зависимости от формы ВЗК в активную фазу

Показатели	Интерпретация	аЯК, n=65		аБК, n=20		p ^{аЯК-аБК}
		абс.	%	абс.	%	
СРБ, мг/дл	Повышение	17	26,2	11	55	0,049
	Норма	48	73,8	9	45	0,009
Альбумин, г/л	Снижение	12	18,5	11	55	0,006
	Норма	53	81,5	9	45	0,007
Глюкоза, ммоль/л	Повышение	4	6,2	2	10	0,558
	Снижение	4	6,2	2	10	0,558
	Норма	57	87,7	16	80	0,388
Общ. белок, г/л	Повышение	2	3,1	1	5	0,685
	Снижение	6	9,2	4	15	0,290
	Норма	57	87,7	15	80	0,168
Билирубин общий, мкмоль/л	Повышение	0	0	0	0	-
	Норма	65	100	20	100	1,000
Билирубин прямой, мкмоль/л	Повышение	5	7,8	2	10	0,743
	Норма	60	92,2	18	90	0,743
АЛТ, Ед/л	Повышение	5	7,7	0	0	-
	Норма	60	92,3	20	100	1,000
АСТ, Ед/л	Повышение	5	7,7	0	0	-
	Норма	60	92,3	20	100	1,000
Мочевина, ммоль/л	Снижение	13	20,0	6	30	0,348
	Норма	52	80,0	14	70	0,348
Креатинин, мкмоль/л	Повышение	2	3,1	0	0	-
	Снижение	4	6,2	3	15	0,209
	Норма	59	90,8	17	85	0,464
Амилаза, Е/л,	Повышение	5	7,7	1	5	0,682
	Снижение	2	3,1	1	5	0,684
	Норма	58	89,2	18	90	0,923

Ожидаемым был высокий уровень СРБ в активную стадию ЯК и нормальные показатели альбумина в неактивную стадию ЯК. Более высокую частоту обнаружения прямой гипербилирубинемии объясняем развитием поражения гепатобилиарной системы, как наиболее частого внекишечного проявления ВЗК, которое не всегда коррелирует с активностью основных кишечных симптомов.

Проведенный анализ выявил, что в активную фазу БК статистически значимо

чаще определялся повышенный уровень СРБ (55%, n=11) по сравнению с ремиссией (11%, n=1), а также сниженный уровень альбумина (50%, n=10), что обусловлено воспалительной активностью и потерей белка через кишечник, недостаточным питанием и возможными нарушениями функции печени. Прямая гипербилирубинемия также выявлялась чаще в неактивную стадию БК, как и при ЯК.

Из представленных в таблице 3.9 данных видно, что статистически значимые различия в показателях коагулограммы у пациентов с аЯК и аБК не выявлены.

Таблица 3.9 – Структура отклонений показателей коагулограммы в зависимости от формы ВЗК в активной фазе

Показатели	Интерпретация	аЯК, n=65		аБК, n=20		
		абс.	%	абс.	%	p ^{аЯК-аБК}
Протромбиновое время, сек	Повышение	4	6,2	0	0	-
	Снижение	36	55,3	13	65	0,447
	Норма	25	38,5	7	35	0,780
ПТИ, %	Повышение	1	1,5	0	0	-
	Снижение	9	13,8	1	5	0,283
	Норма	55	84,6	19	95	0,227
МНО	Повышение	8	12,3	2	10	0,780
	Снижение	2	3,1	0	0	-
	Норма	55	84,6	18	90	0,546
Фибриноген, г/л	Повышение	21	32,3	9	45	0,299
	Снижение	2	3,1	0	0	-
	Норма	42	64,6	11	55	0,438
АЧТВ, сек	Повышение	10	15,4	3	15	0,967
	Снижение	5	7,7	3	15	0,328
	Норма	50	76,9	14	70	0,531

При анализе структуры отклонений показателей коагулограммы в зависимости от активности ЯК выявлено, что снижение протромбинового времени чаще отмечалось в активную фазу ЯК (55,3%, n=36) по сравнению с неактивной (20%, n=4). Гиперкоагуляция при ЯК может быть обусловлена активным воспалением, как известно, приводящим к дисфункции эндотелия и активации свертывающей системы крови, что в дальнейшем может приводить к более тяжелому течению заболевания. Фибриноген является маркером воспаления и

часто повышается в условиях острого воспалительного процесса.

У пациентов с БК статистически значимо чаще выявлено повышение фибриногена (55%, n=11). Повышение фибриногена обуславливает гиперкоагуляцию, которая характерна для пациентов с болезнью Крона, помимо этого, фибриноген – белок, отражающий воспалительную активность, в связи с чем он повышен у пациентов в активную фазу.

Анализ показателей иммунограммы показал, что повышенные уровни IgG статистически значимо чаще регистрировались у детей с активным ЯК (41,5%, n=27) по сравнению с активной БК (15%, n=3), (p=0,034). Повышенные уровни IgG статистически значимо чаще регистрировались у детей с активным ЯК (41,5%, n=27; p=0,034), что может свидетельствовать о более выраженной активации иммунного ответа. При анализе показателей иммунограммы в зависимости от активности БК не было выявлено статистически значимых различий.

Частота выявления положительных антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) была статистически значимо выше при БК по сравнению с ЯК, что согласуется с данными литературы. ANCA были положительными у менее чем 20% больных при ЯК (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Серологические маркеры у детей с ВЗК при первичном обращении

Серологические маркеры	ЯК, n=85		БК, n=29		p ^{ЯК-БК}
	n	%	n	%	
Положительные ANCA	14	16,4	2	7	0,200
Положительные ASCA	5	6	9	31	<0,001

В действующих клинических рекомендациях по ведению детей с ВЗК решение о выборе терапии основывается, прежде всего, на результатах оценки клинических индексов активности и/или наличия прогностически неблагоприятных признаков, в частности, при БК. Но не всегда результаты клинических индексов совпадают с оценкой активности по данным эндоскопических и гистологических методов. Были сопоставлены результаты

оценки клинической, эндоскопической и гистологической активности у детей с ВЗК.

Важно отметить, что примерно у трети детей с неактивным заболеванием регистрировалась эндоскопическая активность, что еще раз подчеркивает некоторые диагностические ограничения только клинической оценки и обуславливает необходимость поиска дополнительных биомаркеров для отбора групп пациентов, которым требуется проведение эндоскопии (рисунок 3.1, 3.2).

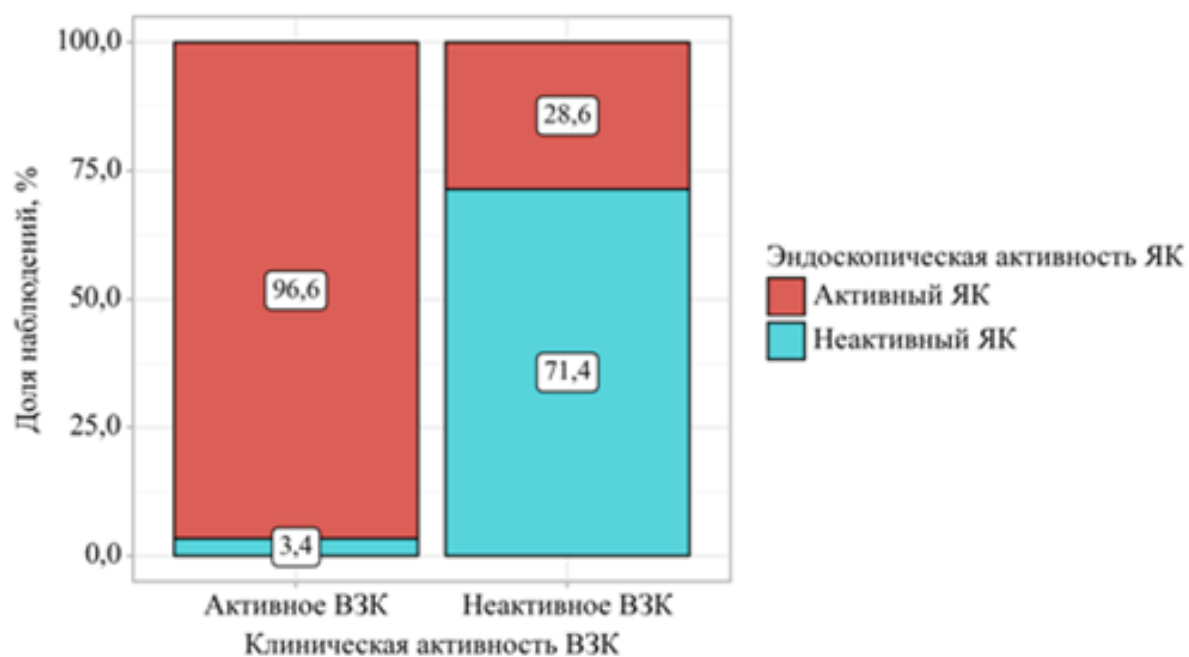


Рисунок 3.1 – Структура совпадения эндоскопической и клинической активности ЯК

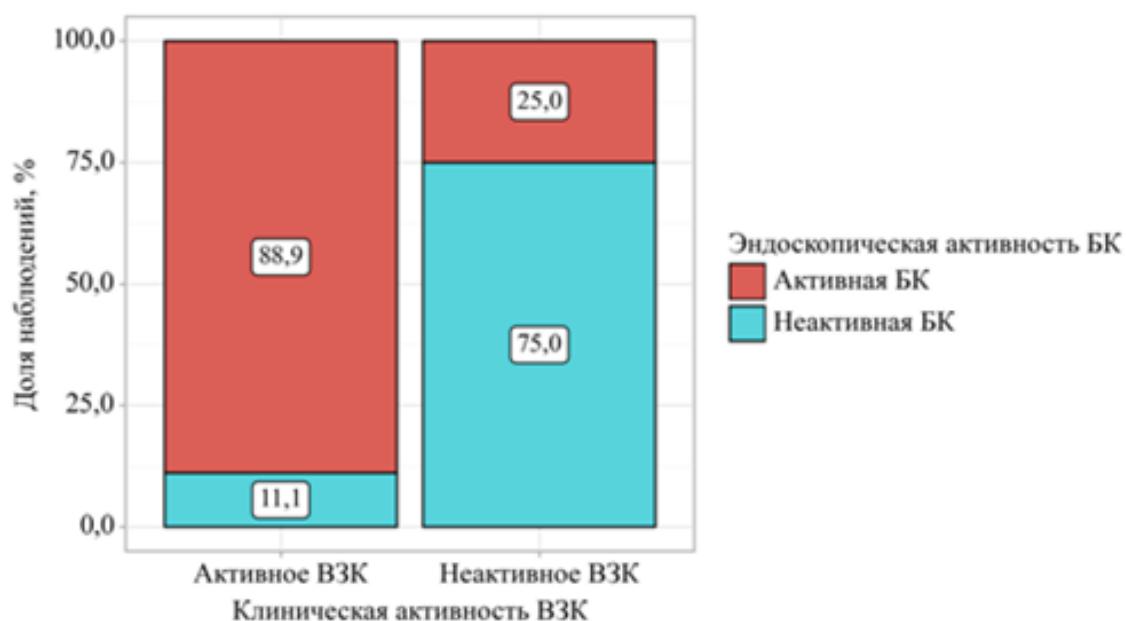


Рисунок 3.2 – Структура совпадения эндоскопической и клинической активности БК

Обращает на себя внимание, что примерно у 20% детей с клинически неактивной фазой наблюдается гистологическая активность (рисунок 3.3, 3.4).

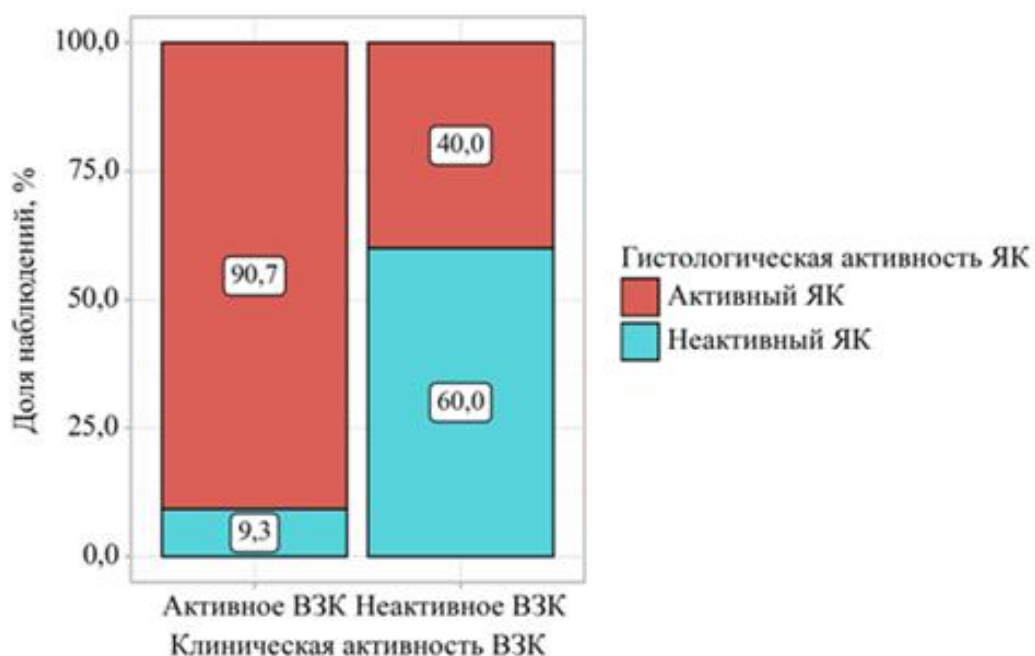


Рисунок 3.3 – Структура совпадения гистологической и клинической активности ЯК

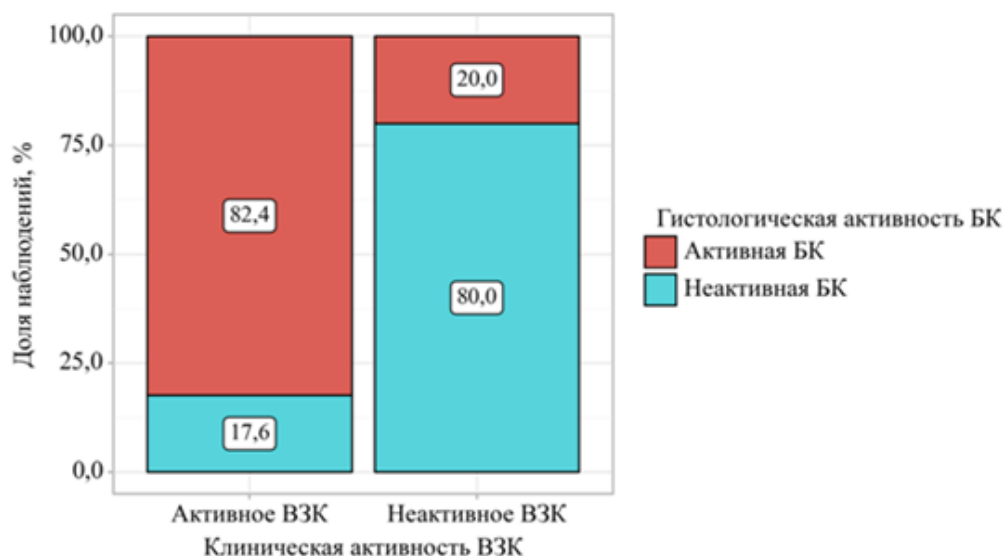


Рисунок 3.4 – Структура совпадения гистологической и клинической активности БК

Также проведен анализ совпадения гистологической и эндоскопической активности ВЗК. Обнаружено статистически значимое совпадение эндоскопической и гистологической активности как при БК ($p=0,011$), так и при ЯК ($p=0,046$) (рисунок 3.5, 3.6).

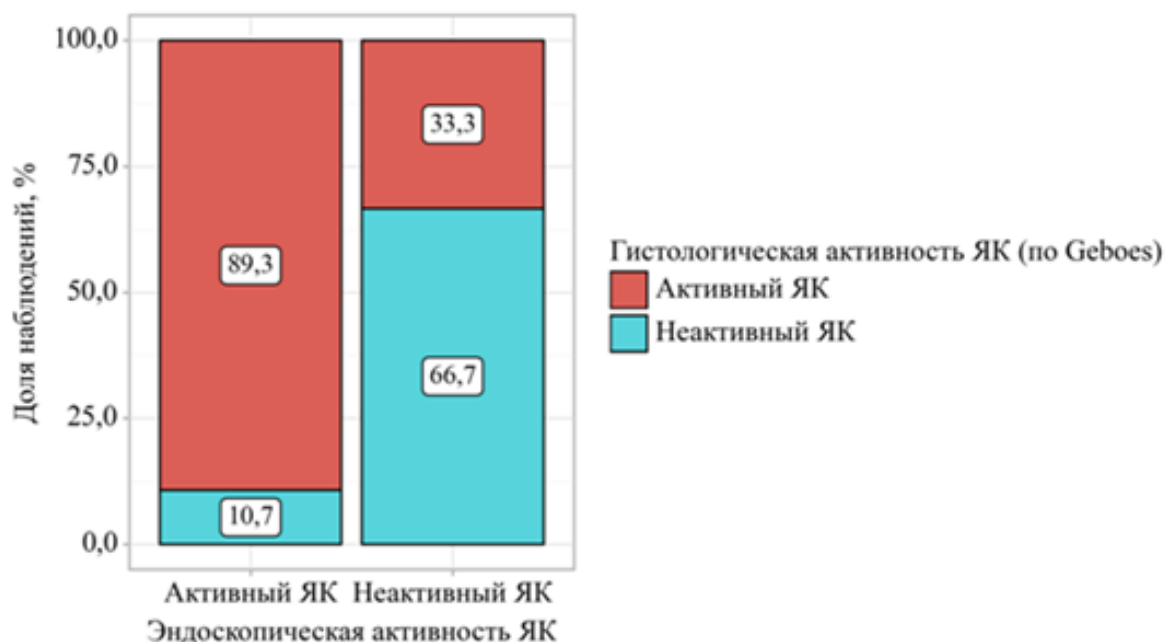


Рисунок 3.5 – Структура совпадения гистологической и эндоскопической активности ЯК

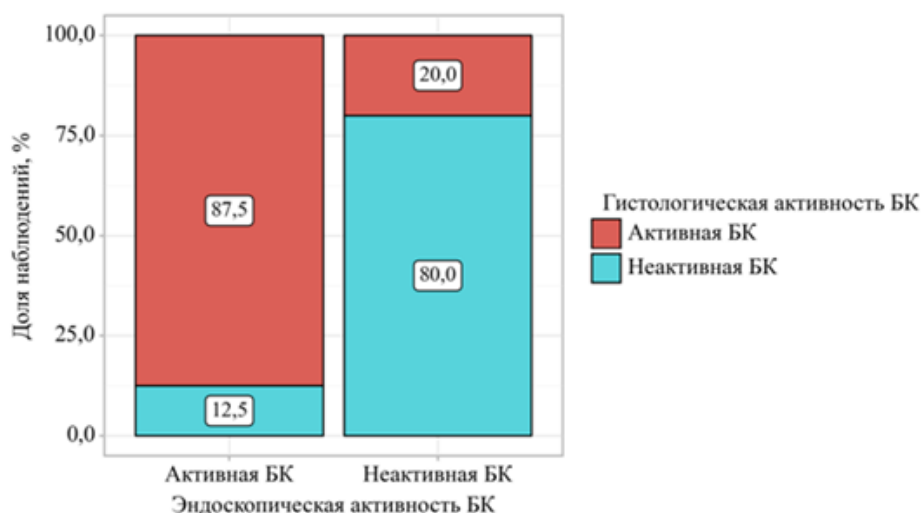


Рисунок 3.6 – Структура совпадения гистологической и эндоскопической активности БК

При этом в 10-30% случаев у пациентов с эндоскопически неактивной формой ВЗК определяется гистологическая активность. Следовательно, даже при наличии клинических данных и эндоскопической картины, отражающих ремиссию ВЗК, можно получить до 30% ложноотрицательных результатов. Учитывая высокую инвазивность эндоскопической диагностики, а также сложность и дороговизну патогистологического исследования, предлагаемые новые биомаркеры могут стать альтернативной традиционным методам диагностики и мониторинга.

Среди включенных пациентов с ЯК большинство имели минимальную степень эндоскопической активности, а с БК – умеренно-тяжелую форму заболевания (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Распределение детей с ВЗК в зависимости от степени эндоскопической активности

Форма ВЗК	Активность	Абс.	%	95% ДИ	p
ЯК n=66	Ремиссия (1)	7	10,6	2,4 – 13,7	$p^{2-1, 2-3, 2-4} < 0,001$
	Минимальная активность (2)	36	54,5	26,1 – 46,5	
	Умеренная активность (3)	16	24,2	10,3 – 26,7	
	Высокая активность (4)	7	10,7	3,1 – 15,1	

Продолжение таблицы 3.11

Форма ВЗК	Активность	Абс.	%	95% ДИ	p
БК n=22	Ремиссия (1)	5	9,6	3,2 – 21,0	$p^{3-1, 3-2} < 0,001$
	Минимальная активность (2)	6	11,5	4,4 – 23,4	
	Умеренно-тяжелая активность (3)	11	21,2	11,1 – 34,7	

Пациенты с ЯК статистически значимо чаще получали терапию 5-АСК, а также чаще в форме per os + per rectum. В то же время, пациентам с БК чаще назначались ГКС в форме per os, азатиоприн и биологическая терапия. Глюкокортикостероиды принимались одинаково часто пациентами как с ЯК, так и с БК. Пациенты получали следующие генно-инженерные биологические препараты: адалимумаб — n=5 (из них 2 детей с ЯК и 3 пациента с БК), ведолизумаб — n=2 (оба пациента с ЯК), инфликсимаб — n=7 (2 пациента с ЯК и 5 пациентов с БК) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Структура детей в зависимости от получаемой терапии на момент включения в исследование

Получаемая терапия	ЯК, n=85		БК, n=29		p ЯК-БК
	n	%	n	%	
Препараты 5- аминосалициловой кислоты (5- АСК):	80	94	19	65,5	<0,001
per os	50	58,8	16	55,1	0,731
per os +per rectum	30	35,2	3	10,4	0,011
Глюкокортикостероиды (ГКС)	27	31,7	14	48,2	0,167
per os	17	20	13	44,8	0,009
per rectum	10	11,7	1	3,4	0,191
Азатиоприн	12	14,1	11	37,9	0,014
Биологическая терапия	6	5,9	8	27,6	0,004

Таким образом, по данным исследования у трети пациентов наблюдался ранний дебют. Чаще заболевание манифестировало с абдоминального синдрома и диареи. Примечательно, что примерно у половины детей с ВЗК отсутствовало нарушение стула, у второй половины встречались: диарея, диарея с примесью крови. У пациентов с БК статистически значимо чаще регистрировались стоматиты

и поражения суставов из внекишечных проявлений. Сопутствующие заболевания в равной степени встречались как при ЯК, так и БК.

Анализ физического развития пациентов показал, что тяжелая степень белково-энергетической недостаточности, а также задержка роста чаще наблюдалась у пациентов с БК. Лабораторные изменения, выявленные в общем анализе крови, биохимическом анализе и коагулограмме, продемонстрировали характерные для ВЗК нарушения: у пациентов с активным ЯК отмечался лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов и анемия. Уровень СРБ был повышен у пациентов в активной фазе заболевания, независимо от его формы. При активном ЯК наблюдалось повышение протромбинового времени и фибриногена, тогда как у пациентов с активной БК чаще фиксировалось повышение уровня фибриногена. При оценке серологических маркеров у пациентов с БК положительные ASCA выявлялись статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с ЯК.

Большинство пациентов с ВЗК находились в клинически, эндоскопически и гистологически активной фазе ВЗК. При этом наблюдалось статистически значимое совпадение пациентов со всеми видами активности, независимо от формы ВЗК.

При оценке пациентов в зависимости от принимаемой терапии выявлено, что пациентам с ЯК чаще назначали 5-АСК, а пациенты с БК чаще принимали азатиоприн и ГИБП. Различий в назначении ГКС между группами не выявлено.

Особое внимание следует уделить тому, что до 30% пациентов в клинически неактивную фазу ВЗК были эндоскопически активны; от 10% до 30% пациентов с эндоскопически неактивной фазой были гистологически активны. Следовательно, клинических и эндоскопических данных не всегда достаточно для постановки диагноза ВЗК, что обуславливает необходимость внедрения неинвазивных инструментов диагностики и мониторинга. Предлагаемые маркеры, могут стать такими инструментами.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕКАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

4.1 Показатели фекального кальпротектина у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

На сегодня, пороговым значением фекального кальпротектина для детей старше 4 лет считается 50 мкг/г. В таблице 4.1.1 отражено распределение пациентов с ВЗК по уровню фекального кальпротектина.

Таблица 4.1.1 – Распределение детей с ВЗК в зависимости от уровня фекального кальпротектина и активности заболевания

ВЗК	Фекальный кальпротектин, мкг/г				p
	Менее 50 абс, % ¹	51-99 абс, % ²	100-249 абс, % ³	> 250 абс, % ⁴	
аБК n=19	0 (0,0)	4 (21,0)	13 (68,4)	2 (10,6)	$p^{3-1, 3-2, 3-4}$ <0,05
нБК n=10	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	> 0,05
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	
аЯК n=65	7 (10,7)	10 (15,4)	41 (63,0)	7 (10,9)	$p^{3-1, 3-2, 3-4}$ 0,05
нЯК n=20	4 (20,0)	9 (45,0)	7 (35,0)	0 (0,0)	> 0,05
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	

У большинства пациентов в активную фазу ЯК и БК уровень кальпротектина был больше 100 мкг/г. В фазу ремиссии наблюдается равное распределение уровня ФК, при этом ни у одного пациента в неактивную фазу ФК не был выше 250 мкг/г.

Средние показатели ФК были статистически значимо выше у детей с ВЗК по сравнению с контролем (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Средний уровень кальпротектина у детей с ВЗК и контрольной группы

Группа пациентов	ФК, мкг/г			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ВЗК	111	87,75 – 134	114	<0,001
Контроль	43	32 – 62,75	30	

Выявленное пороговое значение ФК для определения ВЗК составило 69 мкг/г. ВЗК при данном уровне прогнозировалось с чувствительностью и специфичностью 83% и 86% ($p < 0,001$).

Учитывая потенциальную роль кальпротектина в диагностике активного заболевания, был проведен анализ уровня биомаркера в зависимости от клинической и эндоскопической активности ВЗК (таблицы 4.1.3 и 4.1.4).

Таблица 4.1.3 – Средний уровень кальпротектина в зависимости от клинической активности воспалительных заболеваний кишечника.

Активность ВЗК	ФК, мкг/г			p*
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нЯК (1)	87,00	60,00 – 104,25	20	p⁴⁻³ = 0,003 p²⁻¹ = 0,002 p⁵⁻² = 0,001 p⁵⁻⁴ = 0,001
аЯК (2)	113,00	98,00 – 135,00	65	
нБК (3)	72,50	55,00 – 102,75	10	
аБК (4)	130,00	110,50 – 150,00	19	
Контроль (5)	43	32 – 62,75	30	p⁵⁻¹ = 0,01 p⁵⁻³ = 0,01

Уровень ФК был выше у детей с ЯК и БК по сравнению с группой контроля, независимо от фазы активности. Помимо этого, ФК был выше у детей в активную фазу ЯК и БК по сравнению с показателями пациентов, находящихся в ремиссии.

Активная фаза ЯК определялась при значении ФК 106 мкг/г с чувствительностью и специфичностью 80% и 63%, соответственно ($p = 0,002$).

Активная БК выявлялась при пороговом значении ФК в 116 мкг/г, чувствительность и специфичность составили 80% и 73% ($p = 0,003$).

Сравнительный анализ уровня фекального кальпротектина в зависимости от степени клинической активности согласно индексам PUCAI и PCDAI выявил, что ФК был статистически значимо выше у пациентов со среднетяжелой формой ЯК по сравнению с фазой ремиссии (рисунок 4.1.1).

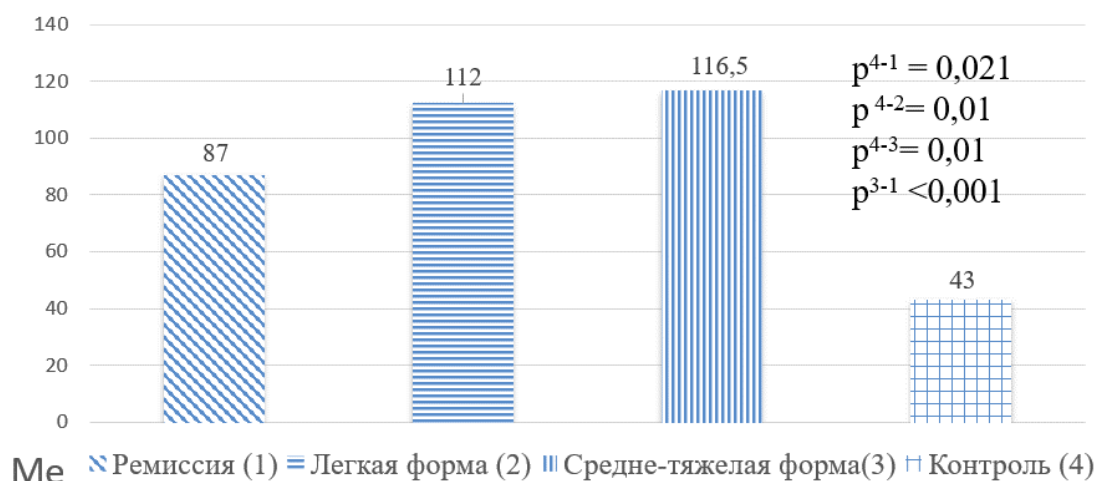


Рисунок 4.1.1 – Средние уровни фекального кальпротектина (мкг/г) в зависимости от степени клинической активности язвенного колита

ФК был выше у пациентов с БК вне зависимости от степени тяжести по сравнению с показателями детей в неактивной стадии заболевания и группы контроля (рисунок 4.1.2).

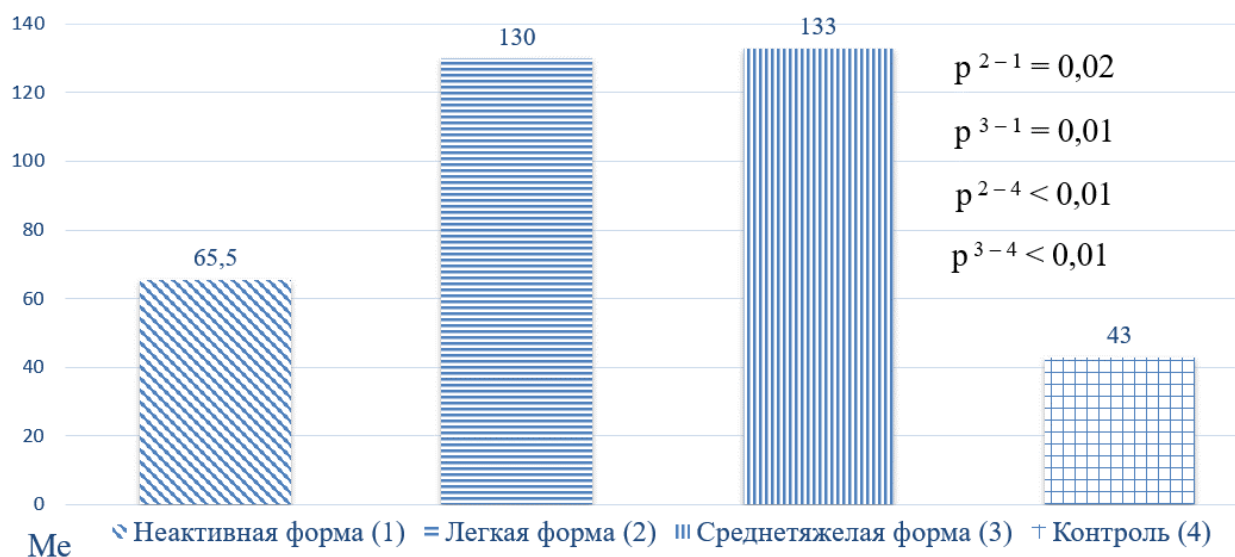


Рисунок 4.1.2 – Средние уровни фекального кальпротектина (мкг/г) в зависимости от степени клинической активности болезни Крона

Не обнаружены статистически значимые различия уровня ФК (мкг/г) в эндоскопически активную и неактивную фазу как ЯК, так и БК (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника

Формы ВЗК	ФК, мкг/г			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
аЯК (1)	120	99,5 – 136	59	> 0,05
нЯК (2)	96,5	80, – 106	7	
нБК (3)	134	70 – 142	5	> 0,05
аБК (4)	130	116,00 – 141	17	

Сравнительный анализ показателей ФК в зависимости от гистологической активности ВЗК не выявил статистически значимых различий (таблица 4.1.5)

Таблица 4.1.5 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от гистологической активности воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК	Кальпротектин, мкг/г			p*
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нЯК (1)	101,5	78,75 – 119,7	7	> 0,05
аЯК (2)	120	99,5 – 136	59	
нБК (3)	136	116 – 141,5	7	> 0,05
аБК (4)	129	96,5 – 139	15	

Интересными представляются данные изучения ФК в разные периоды заболевания. В проведенном исследовании показатели ФК в дебюте и во время рецидива были статистически значимо выше, чем в ремиссию ЯК, но не различались между собой. В случае БК сравнение не проводилось из-за ограниченного размера выборки группы рецидива (таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6 – Средние уровни кальпротектина в зависимости от периода язвенного колита

ВЗК	Период	ФК, мкг/г Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
ЯК n=85	дебют (1)	116,5	101 – 134,7	42	p³⁻¹ = 0,002 p³⁻² = 0,003
	рецидив (2)	112	72,5 – 133,5	27	
	ремиссия (3)	82	54,7 – 102	16	

У пациентов со «стажем» ЯК до 1 года содержание кальпротектина было выше, чем у пациентов со стажем от 1 года до 3-х лет (таблица 4.1.7). Возможно, это связано с тем, что данной группы принимают терапию в течение более длительного времени.

Таблица 4.1.7 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от длительности воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК	Длительность заболевания	ФК, мкг/г			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ЯК n=85	До 1 года (1)	116,5	98 – 136	47	$p^{2-1} = 0,037$
	От 1 до 3 лет (2)	101	50 – 119	25	
	Более 3х лет (3)	104	82 – 120	13	
БК n=29	До 1 года	125	94,5 – 141,2	16	>0,05
	От 1 до 3 лет	103	89,5 – 133	9	
	Более 3 лет	109	76,7 – 143	4	

Представляется интересным сравнение результатов анализа ФК различными методиками. Проведена оценка показателя ФК, определенного с помощью набора для ИФА с единицами измерения пг/мл Cloud-Clone corp. (США) с последующим сравнением с показателем маркера, определенного в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» и «РКДБ МЗ РБ» методом ИФА Quantum Blue fCal (Швейцария) – мкг/г соответственно.

Сравнительный анализ показателей ФК (пг/мл) в зависимости от клинической, эндоскопической, гистологической активности не выявил достоверных различий между пациентами в активную/ неактивную фазу и в фазу ремиссии ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи ФК с уровнями нейтрофилов ($p = 0,257$, $p = 0,006$), тромбоцитов ($p = 0,272$, $p = 0,002$) и СРБ ($p = 0,251$, $p = 0,003$).

Таким образом, на основании результатов исследования фекального кальпротектина у детей с ВЗК можем сделать следующее заключение:

- Фекальный кальпротектин может использоваться для выявления детей с ВЗК;

- Фекальный кальпротектин (мкг/г) показал свою диагностическую значимость при определении клинической активности ЯК и БК;
- Корреляционный анализ выявил наличие связи между повышением уровня ФК и лабораторными маркерами воспаления (нейтрофилы, тромбоциты, СРБ);
- Средние уровни ФК не различались в зависимости от эндоскопической и гистологической активности ЯК и БК.

4.2 Показатели М2-пируваткиназы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

М2-пируваткиназа является ключевым ферментом гликолитического пути, который катализирует превращение фосфоенолпирувата в пируват с последующим образованием АТФ. Данный маркер показал себя потенциальным неинвазивным инструментом мониторинга активности ВЗК, а также предиктора развития тяжелых форм язвенного колита у детей.

Показатель М2-ПК статистически значимо был выше у детей с ВЗК по сравнению с группой контроля (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Средний уровень М2-пируваткиназы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и контрольной группы

Группа пациентов	М2-ПК, пг/мл			р
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ВЗК	97,5	20,2 – 210,2	114	<0,001
Контроль	20,2	8,9 – 27,2	30	

Оптимальные цифры чувствительности и специфичности достигались при пороговом значении в 63,3 пг/мл и составляли 96,7% и 58,8%, соответственно.

Выявлены статистически значимые различия показателей М2-ПК в зависимости от активности заболевания при ЯК. У детей с активным ЯК уровень М2-ПК был выше, чем у детей контрольной группы и больных с неактивным заболеванием, что позволяет использовать ее в качестве маркера клинической

активности ЯК (таблица 4.2.2). Активная фаза ЯК прогнозировалась при пороговом значении М2-ПК в 92,2 пг/мл с чувствительностью 90% и специфичностью 66,2%.

Таблица 4.2.2 – Средние уровни М2-пируваткиназы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинической активности ВЗК

ВЗК	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нЯК (1)	33,8	15,8 – 66,7	20	$p^{1-2} = 0,012$ $p^{5-2} < 0,001$ $p^{5-3} = 0,017$
аЯК (2)	156,8	47,4 – 238,6	65	
нБК (3)	138,1	20,1 – 262,4	9	
аБК (4)	64,2	11,3 – 132,2	20	
Контроль (5)	20,2	8,9 – 27,2	30	

У пациентов с БК не получили статистически значимых различий показателей М2-ПК в зависимости от клинической активности.

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 4.2.1).

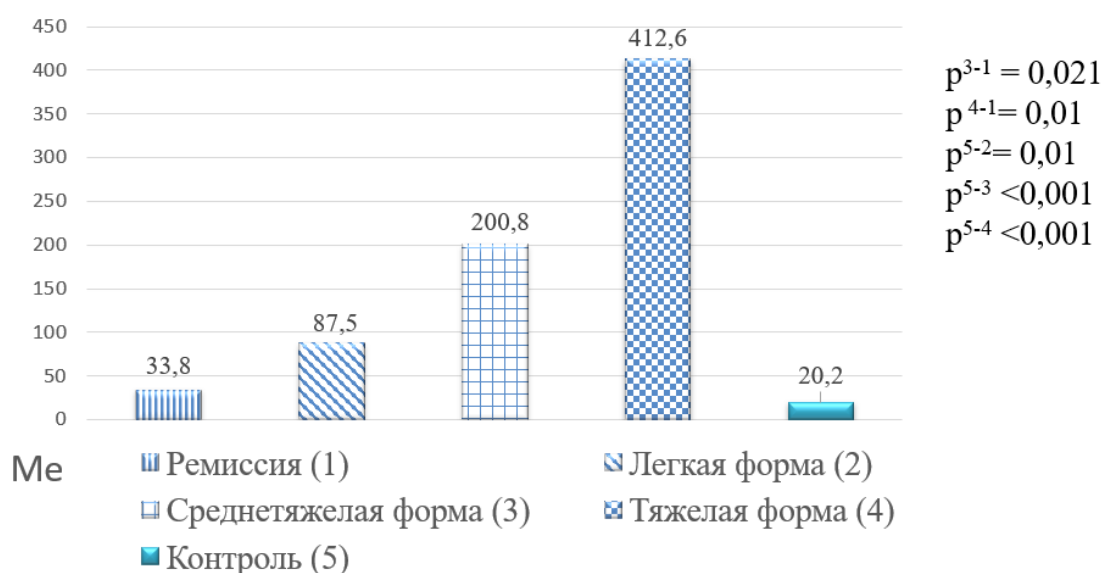


Рисунок 4.2.1 – Средние уровни М2-ПК (пг/мл) в зависимости от степени клинической активности язвенного колита

Таким образом, уровень маркера возрастал с повышением степени тяжести ЯК. Также выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты между показателями фекальной М2-ПК и индексом активности PUCAI: $\rho=0,489$; $p<0,001$.

Уровни М2-ПК были выше у детей с эндоскопически активной формой ЯК по сравнению с показателями детей с неактивным ЯК, что указывает на потенциал применения М2-ПК для прогнозирования не только клинической, но и эндоскопической активности ЯК. Эндоскопически активная форма ЯК выявлялась при пороговом значении М2-ПК в 75,8 пг/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 70%. Средние уровни М2-ПК статистически значимо не различались в зависимости от эндоскопической активности БК (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника

Эндоскопическая активность ЯК	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
	Me	Q1-Q3	n	
нЯК (1)	50,2	23,3-60,9	7	$p^{2-1}<0,001$
аЯК (2)	170,9	43,4-244,7	59	
нБК(3)	98,8	20,1-142	7	
аБК(4)	78,9	20,1-184,9	15	

Учитывая потенциальную возможность использования фекальных биомаркеров в прогнозировании эндоскопической активности ВЗК проведена оценка показателей М2-ПК в зависимости от эндоскопического индекса UCEIS (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от степени эндоскопической активности язвенного колита

Степени	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
	Me	Q1-Q3	n	
Ремиссия (1)	50,2	23,3 – 60,9	6	$p^{3-1} = 0,025$ $p^{3-2} = 0,025$
Легкая форма (2)	128,8	15,9 – 201,6	35	
Среднетяжелая форма (3)	214,74	72,5 – 393,25	18	

Согласно проведенному анализу, показатели М2-ПК были статистически значимо выше при среднетяжелой форме по сравнению с уровнями пациентов с легкой формой и ремиссией. Проведенный анализ показал отсутствие

статистически значимых различий у пациентов с БК в зависимости от степени эндоскопической активности, рассчитанной с помощью индекса SES-CD.

У 2/3 пациентов с ЯК со значениями М2-ПК выше порогового, регистрировалась эндоскопическая активность, а эндоскопически неактивная форма ЯК в 100% случаев совпадает со случаями определения М2-ПК ниже порогового значения (таблица 4.2.5).

Таблица 4.2.5 – Структура совпадения активности язвенного колита по данным оценки М2-пируваткиназы и эндоскопии

М2-ПК	Эндоскопическая активность ЯК		р
	аЯК	нЯК	
М2-ПК > 75,8 пг/мл	38 (64,4)	0 (0,0)	0,002
М2-ПК < 75,8 пг/мл	21 (35,6)	7 (100,0)	

Также был проведен анализ М2-ПК в зависимости от гистологической активности, который не выявил существенных различий между активной и неактивной формой при БК, однако при ЯК М2-ПК была статистически значимо выше при аЯК по сравнению с фазой ремиссии (таблица 4.2.6).

Таблица 4.2.6 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от гистологической активности (согласно индексу Geboes) при воспалительных заболеваниях кишечника

ВЗК	М2-пируваткиназа, пг/мл			р
	Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
аБК (1)	98,8	47,1 – 197,6	15	p³⁻⁴ = 0,023
нБК (2)	20,1	7,4 – 153,1	7	
аЯК (3)	192,7	47,4 – 248,1	59	
нЯК (4)	47,1	9 – 84,9	7	

Гистологически активная форма ЯК выявлялась при пороговом значении М2-ПК в 97,3 пг/мл с чувствительностью 80,0% и специфичностью 70,0%.

Помимо этого, был проведен анализ М2-ПК в зависимости от гистологической активности ВЗК, которая оценивалась с помощью индекса Nancy. Значимых различий в показателе маркера в зависимости от показателя индекса не было выявлено.

У пациентов с дебютом ЯК уровень М2-ПК был статистически значимо выше, чем у пациентов в фазе ремиссии. При БК достоверных различий показателя М2-ПК у пациентов с дебютом/рецидивом и ремиссией не выявлено (таблица 4.2.7). Возможно, это связано с малым объемом выборки.

Таблица 4.2.7 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от периода воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК	ВЗК дебют/рецидив	Me	$Q_1 - Q_3$	n	p
ЯК	дебют (1)	174,8	36,0 – 239,1	42	$p^{3-1} = 0,013$
	рецидив (2)	87,5	47,7 – 215	27	
	ремиссия (3)	28,3	15,0 – 69,5	16	
БК	дебют	78,9	12,3 – 184,9	17	>0,05
	рецидив	44,5	26,4 – 67,3	3	
	ремиссия	138,1	20,1 – 164,2	9	

Анализ М2-ПК у детей с ВЗК в зависимости от продолжительности заболевания показал следующее (таблица 4.2.8).

Таблица 4.2.8 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от продолжительности заболевания детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Форма ВЗК	Продолжительность заболевания	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ЯК	До 1 года	137,39	44,01 – 234,84	47	> 0,05
	От 1 до 3 лет	47,78	15,98 – 117,78	25	
	Более 3х лет	142,08	46,81 – 201,65	13	
БК	До 1 года	69,84	11,37 – 131,24	16	> 0,05
	От 1 до 3 лет	49,53	17,83 – 128,65	9	
	Более 3 лет	244,44	109,11 – 366,34	4	

Статистически значимых различий показателей М2-ПК в зависимости от продолжительности заболевания, как при ЯК, так и при БК, получено не было.

Уровень М2-пируваткиназы различался в зависимости от выраженности болевого синдрома при ЯК и не различался у детей с БК (таблица 4.2.9).

Таблица 4.2.9 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от интенсивности абдоминальной боли при ЯК

Показатель	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
отсутствие боли (1)	33,8	18,5 – 77,2	18	$p^{2-1} = 0,002$ $p^{3-1} < 0,001$ $p^{3-2} = 0,021$
незначительная боль (2)	101,6	25,8 – 212,8	53	
сильная боль (3)	255	169,2 – 402,9	14	

Анализ показателей М2-пируваткиназы в зависимости от выраженности кровянистой диареи у больных с ЯК выявил максимальные уровни у детей с выраженной гематохезией (таблица 4.2.10).

Таблица 4.2.10 – Средние уровни М2-пируваткиназы у детей с язвенным колитом в зависимости от выраженности гематохезии

Показатель	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нет (1)	47,7	18,5 – 77,2	26	$p^{2-1} = 0,016$ $p^{3-1} < 0,001$ $p^{3-2} = 0,016$
незначительное количество при большинстве дефекации (2)	156,8	46,8 - 212,8	49	
значительное количество (более 50% количества стула) (3)	355,8	221,4 – 462,6	10	

У пациентов с БК статистически значимые различия уровня М2-ПК в зависимости от нарушений стула не выявлено.

Максимальные показатели М2-ПК выявлены у детей с 6-7 типом по Бристольской шкале (таблица 4.2.11).

Таблица 4.2.11 – Средние уровни М2-пируваткиназы у детей с язвенным колитом в зависимости от консистенции стула

Характер стула	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
оформленный (1)	33,8	14,68 – 98,22	26	$p^{2-1} = 0,008$ $p^{3-1} < 0,001$ $p^{3-2} = 0,002$
полуоформленный (2)	126,7	47,48 – 213,79	52	
полностью неоформленный (3)	438,1	375,2 – 471,2	7	

Детальный анализ уровня М2-ПК от локализации ВЗК не выявил достоверных различий (таблица 4.2.12).

Таблица 4.2.12 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от локализации поражения при воспалительных заболеваниях кишечника

Форма ВЗК	Степень поражения	М2-пируваткиназа, пг/мл			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ЯК	Проктосигмоидит (E1)	106,2	47,2 – 190,4	22	> 0,05
	Левосторонний колит (E2)	101,6	40,8 – 196,8	15	
	Тотальный колит (E3)	97,5	22,3 – 229,4	48	
БК	Илеит и колит (L3)	32,6	8,9 – 110,1	10	> 0,05
	L3 + p	164,2	20,1 – 184,9	5	
	L3 + L4	178,8	8,6 – 363,5	4	
	L1 + p	59,5	18,1 – 106,4	4	
	L1 + L4	78,9	78,9 – 78,9	1	
	L3 + L4 + p	142	142 – 142	1	-
	Перианальные изменения (p)	5,07	5,07 – 5,07	1	
	Терминальный илеит (L1)	154,5	126,7 – 182,4	2	
	Изолированный колит (L2)	49,6	49,6 – 49,6	1	

Были разработаны прогностические модели для определения вероятности активной фазы ЯК, обусловленные определением уровней М2-ПК совместно с лабораторными показателями и фекальными биомаркерами. Наиболее высокая прогностическая значимость при определении активной фазы ЯК была получено при совместном применении М2-ПК с СРБ и ФК.

Активная фаза ЯК прогнозировалась с вероятностью 90% при совместном использовании М2-ПК и СРБ, Se и Sp составили 95% и 60%, соответственно (PPV – 70,4; NPV – 92,3). Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

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

$$z = 0,884 - 7,750X_{\text{СРБ, мг/дл}} - 0,012X_{\text{М2-пируваткиназа, пг/мл}}$$

где P – оценка вероятности неактивной формы ЯК, z – значение логистической функции, $X_{\text{СРБ, мг/дл}}$ – СРБ, (мг/дл), $X_{\text{М2-пируваткиназа, пг/мл}}$ – М2-пируваткиназа, пг/мл

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является 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). Было получено следующее уравнение регрессионной модели:

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

$$z = 1,464 - 0,011X_{\text{М2-пируваткиназа, пг/мл}} - 0,015X_{\text{ФК}}$$

где P – оценка вероятности неактивной формы ЯК, z – значение логистической функции, $X_{\text{М2-пируваткиназа, пг/мл}}$ – М2-пируваткиназа, пг, $X_{\text{ФК}}$ – ФК, мгк/г. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

Активный ЯК выявлялся с вероятностью 88% (Se – 100%, Sp – 78%: PPV – 81,9, NPV – 100) при совместном использовании М2-ПК и кальгранулина. Регрессионная модель описывалась следующим уравнением:

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

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

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

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные позволяют отнести М2-ПК к маркерам активного ЯК, поскольку:

- фекальная М2-ПК показала свою эффективность для диагностики ВЗК, ее уровень статистически значимо выше в активную стадию ЯК по данным индексов клинической, эндоскопической и гистологической активности ЯК, при этом показатель возрастал с увеличением степени клинической активности ЯК.
- М2-пируваткиназа неэффективна при выявлении клинической, эндоскопической и гистологической активности БК;
- Совместное применение М2-ПК с ФК и СРБ обладает большей прогностической эффективностью при определении активной фазы ЯК.
- У 1/3 пациентов с активной фазой ЯК наблюдалась эндоскопическая ремиссия.

Учитывая вышеперечисленные результаты, М2-ПК потенциально является высокоинформативным маркером для выявления эндоскопической и гистологической активности ЯК с высокими показателями чувствительности и специфичности.

4.3 Показатели кальгранулина (S100A12) у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Кальгранулин (S100A12) – это специфический нейтрофильный белок, который значительно повышается в активной фазе ВЗК. Фекальный кальгранулин может быть важным вспомогательным маркером в диагностике и мониторинге БК, что подтверждается полученными результатами, описанными ниже.

Уровень кальгранулина был статистически значимо выше у детей с ВЗК по сравнению с группой контроля (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Средние уровни кальгранулина у детей с ВЗК и контрольной группы

Группа пациентов	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ВЗК	157,95	58,54 – 367,16	114	0,016
Контроль	107,35	54,65 – 165,30	30	

Пороговое значение кальгранулина, при котором определялись наибольшие значения чувствительности и специфичности (96,7% и 58,8%), составило 63,4 пг/мл.

Выявлены статистически значимые различия показателей кальгранулина в зависимости от активности ВЗК. Так, у детей с аЯК уровень кальгранулина был выше, чем у детей контрольной группы и детей с нЯК, что позволяет использовать его в качестве маркера клинической активности ЯК (таблица 4.3.2). Пороговое значение, при котором наблюдались наивысшие показатели специфичности и чувствительности (80,0% и 58,5%, соответственно), составило 154,8 пг/мл.

Таблица 4.3.2 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от клинической активности воспалительных заболеваний кишечника

Клиническая активность	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нЯК (1)	85,7	51,9-143,9	20	p¹⁻² = 0,011 p⁵⁻² = 0,011 p⁴⁻³ = 0,029 p⁵⁻⁴ = 0,008
аЯК (2)	189,2	63,5-451,7	65	
нБК (3)	78,4	54,1-151,2	9	
аБК (4)	264,13	111,5-438,3	20	
Контроль (5)	107,3	54,6-165,3	30	

При проведении корреляционного показателя фекального кальгранулина с индексом PUSAI выявлена прямая связь слабой тесноты по Чеддоку, $p = 0,266$, $p = 0,014$.

Аналогичные результаты получены и при БК, что позволяет использовать данный показатель для диагностики активной БК (таблица 4.3.4). Пороговое значение составило 215,8 пг/мл, чувствительность и специфичность – 80% и 73,7%.

Выявлена прямая связь заметной тесноты по Чеддоку между фекальным кальгранулином и индексом PCDAI ($\rho = 0,621$, $p < 0,001$).

При сравнении показателей кальгранулина в зависимости от интенсивности боли в животе у детей с БК, были установлены статистически значимые различия при выраженном болевом абдоминальном синдроме (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от выраженности болевого абдоминального синдрома при болезни Крона

Боль в животе	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
малой интенсивности	78,4	46,8 – 217,6	11	0,004
сильной интенсивности	364,1	151,2 – 510,1	17	

Наиболее высокие показатели фекального кальгранулина также были обнаружены у детей с диареей и незначительной гематокезией (таблица 4.3.4).

Таблица 4.3.4 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от характера стула у больных с болезнью Крона

Частота стула	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
0-1 раз в день жидкий без крови (1)	129,3	54,1 – 257,4	21	$p^{2-1} = 0,031$
2-5 раз в день с небольшой примесью крови (2)	595,3	393,2 – 1179,4	7	

Учитывая потенциальную возможность использования фекальных биомаркеров в прогнозировании эндоскопической активности ВЗК проведена оценка показателей кальгранулина (таблица 4.3.5).

Таблица 4.3.5 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника

Эндоскопическая активность ВЗК	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
нЯК (1)	47,7	16,17 – 54,30	7	$p^{2-1} = 0,04$ $p^{4-3} < 0,001$
аЯК (2)	156,8	39,5 – 241,3	59	
нБК (3)	49,1	44,8 – 54,1	5	
аБК (4)	364,1	215,7 – 510,1	17	

Выявлены статистически значимые более высокие значения кальгранулина у детей с активными ЯК и БК по сравнению с уровнями детей с эндоскопической ремиссией.

Эндоскопически активная фаза ЯК выявлялась при значении кальгранулина 129,3 пг/мл с чувствительностью и специфичностью 71,0% и 67% соответственно.

Эндоскопически активная фаза БК регистрировалась при пороговом значении 58,153 пг/мл, чувствительность 100% и специфичность 94,1%.

Проведен более детальный анализ уровней кальгранулина в зависимости от степени эндоскопической активности ВЗК, результаты которого представлены в таблицах 4.3.6 и 4.3.7.

Таблица 4.3.6 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от степени эндоскопической активности язвенного колита

Степени эндоскопической активности	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Ремиссия (1)	112,9	67,7 – 286,5	6	> 0,05
Легкая форма (2)	206,8	151,4 – 488,6	35	
Среднетяжелая форма (3)	207,41	61,63 – 379,76	25	

В таблице 4.3.6 указано отсутствие статистически значимых различий средних уровней кальгранулина в зависимости от степени эндоскопической активности ЯК. Полученные результаты могут быть связаны с малым размером выборки.

Таблица 4.3.7 – Средние уровни калъгранулина в зависимости от степени эндоскопической активности при болезни Крона

Степени эндоскопической активности	Калъгранулин, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ремиссия (1)	49,1	44,89 – 54,14	5	p³⁻¹ < 0,01 p⁴⁻³ < 0,01
Легкая форма (2)	261,6	81,4 – 475,6	6	
Умеренно-тяжелая форма (3)	364,1	224,3-511,8	11	
Контроль (4)	107,3	54,6 – 165,3	30	

В отличие от ЯК при БК были обнаружены статистически значимые более высокие уровни калъгранулина при умеренно тяжелой БК по сравнению с пациентами в ремиссии и детей контрольной группы, что позволяет потенциально рассматривать калъгранулин в качестве неинвазивного маркера выраженности эндоскопической активности БК.

Из таблицы 4.3.8 видно, что в 88,2% случаев клинически активная форма, согласно уровню S100A12, совпадает с эндоскопически активной формой БК, а эндоскопически неактивная форма БК в 60% случаев совпадает с клинической ремиссией.

Таблица 4.3.8 – Показатель частоты совпадения активности болезни Крона по данным оценки калъгранулина и эндоскопии

S100A12	Эндоскопическая активность БК		p
	аБК	нБК	
S100A12 > 58,1 пг/мл	15 (88,2)	2 (40,0)	< 0,001
S100A12 < 58,1 пг/мл	2 (11,8)	3 (60,0)	

В следующей таблице представлены результаты изучения показателей фекального калъгранулина в зависимости от гистологической активности ВЗК (таблица 4.3.9).

Таблица 4.3.9 – Средние уровни калъгранулина в зависимости от гистологической активности воспалительных заболеваний кишечника

Гистологическая активность	Калъгранулин, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нБК	67,3	51,7 – 124,3	7	0,028
аБК	234,8	129,3 – 414,4	15	

Продолжение таблицы 4.3.9

Гистологическая активность	Кальгранулин, пг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нЯК	208,6	48,9 – 381	7	>0,005
аЯК	204,4	131,4 – 456,7	59	

При активной БК, согласно гистологической оценке, определялись более высокие показатели фекального кальгранулина по сравнению с уровнем детей с неактивной БК. При ЯК не было обнаружено статистически значимых различий при оценке с помощью индексов Nancy и Geboes.

Согласно результатам ROC-анализа, пороговое значение кальгранулина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 129,300 пг/мл. Гистологически активная форма прогнозировалась при значении кальгранулина выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 76,2% и 75%, соответственно.

Также было проведено сравнение уровней кальгранулина в зависимости от длительности заболевания (таблица 4.3.10).

Таблица 4.3.10 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от длительности заболевания

ВЗК	Длительность заболевания	Кальгранулин, пг/мл			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ЯК	До 1 года	204,43	74,74 – 425,12	48	>0,05
БК	От 1 до 3 лет	127,2	56,2 – 204,4	25	>0,05
	Более 3х лет	129,3	57 – 151,4	13	
	До 1 года (1)	310,7	127,9 – 438,3	16	p¹⁻² = 0,050 p¹⁻³ < 0,05 p²⁻³ < 0,05
	От 1 до 3 лет (2)	172,5	83 – 220,7	8	
	Более 3 лет (3)	52,7	48 – 61,8	4	

По данной таблице видно, что наиболее высокий показатель кальгранулина определялся у пациентов с БК со «стажем» заболевания до 1 года, тогда как наименьшее значение наблюдалось у пациентов со стажем более 3-х лет, что, возможно связано со снижением воспаления на фоне патогенетической терапии.

Аналогичные тенденции наблюдались при ЯК, хотя различия не были статистически значимыми.

В дебюте ЯК показатели калыгранулина были выше, чем при рецидиве, что, вероятно, обусловлено отсутствием патогенетической терапии в момент постановки диагноза (таблица 4.3.11).

Таблица 4.3.11 – Средние уровни калыгранулина в зависимости от периода воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК	Период	Me	$Q_1 - Q_3$	n	p
ЯК	дебют (1)	253,5	148,8 – 470,6	42	$p^{2-1} = 0,004$ $p^{3-1} = 0,004$
	рецидив (2)	127,2	54,4 – 178,3	27	
	ремиссия (3)	78,4	51,9 – 163,6	16	
БК	Дебют	234,8	129,3 – 510,1	17	>0,05
	рецидив	293,4	258,8 – 328,7	3	
	ремиссия	56,3	49,1 – 92,6	9	

Отсутствие статистически значимых различий в группе пациентов с БК связано, с малым объемом выборки, а также с тем, что в эту группу в основном вошли дети в дебюте заболевания.

Заключения по подглаве:

- Уровень фекального калыгранулина коррелировал с клинической, эндоскопической и гистологической активностью БК. Определение этого показателя можно рекомендовать как неинвазивный метод оценки активности процесса при БК;
- Наибольшие значения чувствительности и специфичности калыгранулин показывает при выявлении эндоскопической активности болезни Крона, это преимущество потенциально позволит выявлять рецидив до начала клинических проявлений.
- Показатель фекального калыгранулина выше в клинически активную фазу ЯК по сравнению со значениями пациентов в фазу ремиссии, но специфичность прогностической модели оказалась на низком уровне.

4.4 Показатели остеопротегерина у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Остеопротегерин повышается в слизистой оболочке кишечника при воспалении и играет важную роль в иммунной регуляции. Фекальный ОПГ может быть полезен для прогнозирования резистентности к кортикостероидам у госпитализированных детей с тяжелым ЯК и для принятия решения о назначении терапии второй линии у этой сложной группы больных. Концентрация маркера коррелирует с активностью заболевания при ЯК и БК, указывая на тяжесть воспаления кишечника.

Показатели ОПГ были статистически значимо выше у детей с ВЗК по сравнению с группой контроля (таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 – Средние уровни фекального остеопротегерина у детей с ВЗК и контрольной группы

Группа пациентов	Остеопротегерин, нг/мл			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ВЗК	0,29	0,06 – 3,2	114	<0,001
Контроль	0,04	0,03 – 0,07	30	

Оптимальные цифры чувствительности и специфичности достигались при пороговом значении в 0,07 нг/мл и составляли 74,6% и 73,3%, соответственно.

Учитывая потенциальную роль ОПГ в выявлении активной фазы ВЗК, проведен анализ маркера в зависимости от клинической, эндоскопической, гистологической активности. Уровень ОПГ был выше в активную фазу ЯК по сравнению с неактивной фазой (таблица 4.4.2).

Таблица 4.4.2 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от клинической активности воспалительных заболеваний кишечника

Клиническая активность	Остеопротегерин, нг/мл			p
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
нЯК (1)	0,2	0,08 – 0,42	20	$p^{2-1} = 0,029$ $p^{5-2} < 0,001$ $p^{5-1} = 0,029$ $p^{5-3} = 0,01$
аЯК (2)	3,1	0,07 – 3,6	65	
нБК (3)	0,2	0,1-0,7	9	
аБК (4)	0,08	0,03-0,2	20	
Контроль (5)	0,04	0,03-0,07	30	

Пороговое значение остеопротегерина при определении клинически активного ЯК составило 0,49 нг/мл, чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 85,0% и 60,0%, соответственно.

Более детальный анализ позволил выявить тенденцию увеличения показателя ОПГ при повышении степени тяжести ЯК: наибольшее значение маркера наблюдалось у пациентов с тяжелой формой заболевания (рисунок 4.4.1).

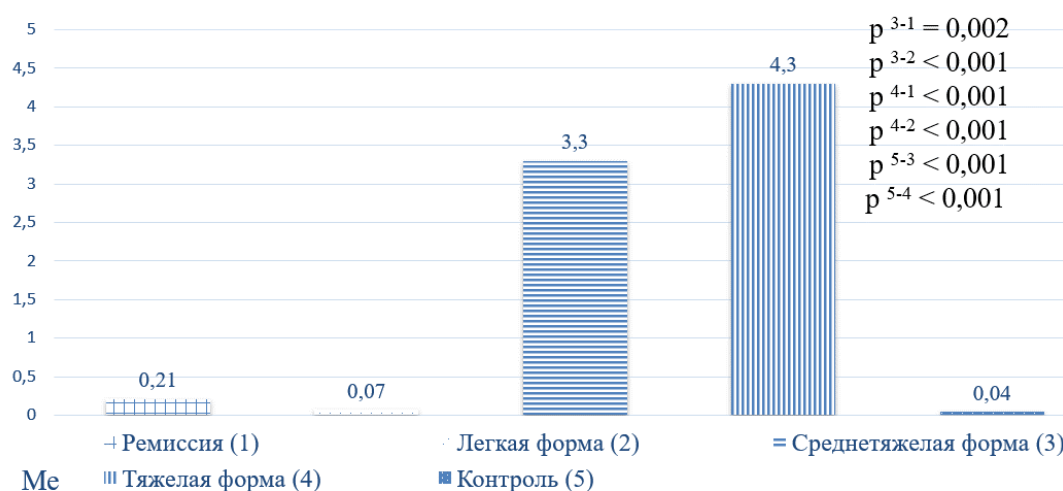


Рисунок 4.4.1 – Средние уровни остеопротегерина (нг/мл) в зависимости от степени клинической активности язвенного колита

Сравнительный анализ уровня ОПГ в зависимости от степени клинической активности БК не выявил значимых различий.

Определение уровня остеопротегерина более специфично для определения эндоскопической активности ЯК, показатель биомаркера не различался в зависимости от эндоскопической активности БК (таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.3 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита

Эндоскопическая активность ЯК	Остеопротегерин, нг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нЯК (1)	0,13	0,06 – 0,21	7	p²⁻¹ = 0,029 p²⁻⁴ = 0,01
аЯК (2)	3,2	0,08 – 3,6	59	
нБК (3)	0,04	0,03 – 0,26	7	
аБК (4)	0,10	0,03 – 0,27	15	

Активная фаза ЯК определялась при пороговом значении ОПГ 0,463 нг/мл, чувствительность и специфичность составили 85,7% и 67,8%, соответственно.

По данным детального анализа показателя ОПГ в зависимости от степени эндоскопической активности, согласно индексу UCEIS, получены следующие результаты (таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от степени эндоскопической активности язвенного колита

Степени эндоскопической активности ЯК	ОПГ, нг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ремиссия (1)	0,08	0,06 – 0,16	6	p⁴⁻¹ < 0,001 p³⁻¹ < 0,001
Легкая форма (2)	1,95	0,07 – 3,30	35	
Среднетяжелая форма (3)	3,30	0,25 – 3,75	18	
Тяжелая форма (4)	3,80	3,60 – 4,05	7	

Из таблицы 4.4.4 видно, что наблюдается тенденция к увеличению уровня ОПГ при повышении тяжести ЯК, но статистически значимые различия выявлены только между показателями детей в фазе ремиссии со среднетяжелой и тяжелой формами.

Уровень ОПГ при гистологически активном ЯК был статистически значимо выше по сравнению с фазой ремиссии и группой контроля. Анализ ОПГ в зависимости от гистологической активности не выявил статистически значимых различий между активной и неактивной формой при БК. Различия не определялись и при сравнении с группой контроля (таблица 4.4.5).

Таблица 4.4.5 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от гистологической активности Geboes при воспалительных заболеваниях кишечника

Гистологическая активность	ОПГ, нг/мл			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
нБК (1)	0,2	0,03 – 0,51	7	p⁴⁻³ < 0,001
аБК (2)	0,05	0,03 – 0,52	15	
нЯК (3)	0,08	0,05 – 0,11	7	
аЯК (4)	3,20	0,22 – 3,75	59	

Гистологически активная фаза ЯК определялась при значении ОПГ 0,32 нг/мл, чувствительность и специфичность составили 87,5% и 70,9%, соответственно.

При анализе ОПГ в зависимости от индекса Nancy достоверных различий не было получено.

Показатели ОПГ статистически значимо не различались в зависимости от локализации поражения, как при ЯК, так и при БК (таблица 4.4.6).

Таблица 4.4.6 – Показатели остеопротегерина в зависимости от локализации поражения при ВЗК (по Парижской классификации)

ВЗК	Отделы	Остеопротегерин, нг/мл			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ЯК	Проктосигмоидит (E1)	0,08	0,03 – 0,42	22	> 0,05
	Левосторонний колит (E2)	0,10	0,04 – 0,22	15	
	Тотальный колит (E3)	0,11	0,04 – 0,30	48	
БК	Илеит и колит (L3)	0,11	0,04 – 0,23	10	> 0,05
	L3 + p	0,75	0,10 – 0,78	5	
	L3 + L4	0,06	0,02 – 0,33	4	
	L1 + p	0,07	0,03 – 0,14	4	
	L1 + L4	4,30	4,30 – 4,30	1	-
	L3 + L4 + p	0,26	0,26 – 0,26	1	
	Перианальные изменения (p)	0,24	0,24 – 0,24	1	
	Терминальный илеит (L1)	0,4	0,22 – 0,59	2	
	Изолированный колит (L2)	0,03	0,03 – 0,03	1	

Уровень ОПГ был статистически значимо выше у детей в дебюте ЯК по сравнению с больными, находящимися в ремиссии (таблица 4.4.7).

Таблица 4.4.7 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от фазы ВЗК

ВЗК	Фаза	Me	$Q_1 - Q_3$	n	p
ЯК	дебют (1)	3,20	0,10 – 3,77	42	$p^{3-1} = 0,003$
	рецидив (2)	0,46	0,09 – 3,15	27	
	ремиссия (3)	0,14	0,07 – 0,33	16	
БК	Дебют	0,05	0,03 – 0,27	17	>0,05
	рецидив	0,10	0,07 – 0,14	3	
	ремиссия	0,25	0,11 – 0,75	9	

У детей с длительностью ЯК от 1 года до 3-х лет отмечались более высокие показатели ОПГ по сравнению с детьми со «стажем» ВЗК до 1 года (таблица 4.4.8). Возможно, это связано с большим количеством рецидивов у детей данной группы.

Таблица 4.4.8 – Показатели остеопротегерина в зависимости от длительности ВЗК

ВЗК	Длительность ВЗК	Остеопротегерин, нг/мл			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ЯК	До 1 года (1)	0,07	0,03 – 0,18	47	p²⁻¹ = 0,024
	От 1 до 3 лет (2)	0,26	0,10 – 0,44	25	
	Более 3х лет (3)	0,09	0,03 – 0,26	13	
БК	До 1 года	0,07	0,03 – 0,20	16	>0,05
	От 1 до 3 лет	0,13	0,08 – 0,38	9	
	Более 3 лет	0,51	0,22 – 0,82	4	

Также был проведен анализ совместного применения ОПГ с лабораторными показателями и другими фекальными биомаркерами путем составления многофакторной модели методом бинарной логистической регрессии. Наиболее высокую прогностическую значимость при определении активной фазы ЯК получена при совместном применении показателей ОПГ, ФК и гемоглобина.

Активная фаза ЯК прогнозировалась с вероятностью 86,1% и 81,3% при совместном применении остеопротегерина и гемоглобина (Se 100%, Sp 58,5%; PPV – 70,7, NPV – 100%) и с ФК (Se 100%, Sp 60%; PPV 71,4, NPV 100), соответственно. Были получены следующие уравнения регрессионной модели:

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

$$z = 1,541 - 1,221X_{\text{Остеопротегерин, нг/мл}} - 0,017X_{\text{ФК, мг/г}}$$

где P – оценка вероятности неактивной формы ЯК, z – значение логистической функции, X_{Остеопротегерин, нг/мл} – Остеопротегерин, нг/мл, X_{ФК, мг/г} – ФК, мг/г

Полученная регрессионная модель являлась статистически значимой.

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

$$z = -5,766 - 1,198X_{\text{Остеопротегерин, нг/мл}} + 0,043X_{\text{Гемоглобин, г/л}}$$

где P – оценка вероятности неактивной формы ЯК, z – значение логистической функции, $X_{\text{Остеопротегерин, нг/мл}}$ – Остеопротегерин, нг/мл, $X_{\text{Гемоглобин, г/л}}$ – Гемоглобин, г/л

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений была статистически значимой.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что остеопротегерин можно считать потенциальным маркером ЯК, потому что:

- ОПГ является эффективным фекальным маркером выявления гистологической активности ЯК, но неэффективен для выявления БК;
- Уровень ОПГ был выше у пациентов в клинически и эндоскопически активную фазу ЯК по сравнению с показателями пациентов в ремиссию;
- Совместное применение остеопротегерина с гемоглобином и ФК увеличивает прогностическую ценность при определении активной фазы ЯК.

4.5 Прогностическое значение фекальных биомаркеров

Согласно клиническим рекомендациям, оценка ответа на терапию проводится с помощью клинических индексов активности – PUCAI и PCDAI через 10-14 дней после назначения. При этом основанием для эскалации терапии не являются повышенный уровень кальпротектина, лабораторные показатели, эндоскопические и гистологические индексы. Согласно полученным результатам в ~30% случаев наблюдается несовпадение клинической и эндоскопической активностей, поэтому необходим дополнительный инструмент для принятия решения о смене терапии. Учитывая эти факторы, повторно определялась М2-ПК через 10-14 дней у 24 детей с активным ВЗК, среди которых 16 пациентов с ЯК и 8 детей с БК.

С целью подтверждения гипотезы о том, что изменения уровня М2-ПК может прогнозировать ответ на терапию, проведен следующий анализ (таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от назначенной терапии

Эскалация терапии	Этапы наблюдения				p
	М2-пируваткиназа, пг/мл (первичный забор)		М2-пируваткииназа, пг/мл (повторный забор)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Терапия без изменений n=17	128,93	88,9– 240,3	78,70	54,4 – 89,5	0,009
Эскалация n=7	420,23	237,1 – 436,3	323,43	113,9 – 496,2	>0,05
p	0,006		0,033		–

Средние уровни М2-ПК при первичном заборе у пациентов, которым назначена эскалация терапии, были значительно выше, чем у пациентов, у которых терапия не изменилась. Дети, которым не потребовалась эскалация терапии, продемонстрировали снижение уровня М2-ПК в динамике, и различия были статистически значимыми. А у детей, которым потребовалась эскалация терапии, показатели М2-ПК при первичном и повторном определении оставались высокими по сравнению с группой без смены терапии и статистически значимо не различались между собой. Это свидетельствует о том, что М2-ПК, во-первых, способна отражать эффективность назначенной терапии, а во-вторых, высокий уровень М2-ПК при первичном заборе вкупе с высоким индексом PUSAI может прогнозировать необходимость эскалации терапии. Следовательно, М2-пируваткиназа является потенциальным маркером, который можно использовать для выделения группы пациентов, требующих назначения терапии второй линии.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям 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 были проанализированы уровни ФК в динамике – через 6 и 12 месяцев после верификации диагноза и начала терапии (таблица 4.5.2).

Таблица 4.5.2 – Средние уровни фекального кальпротектина в динамике у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Клиническая активность ВЗК	ФК, мкг/г						p
	Первая госпитализация ¹		Вторая госпитализация ²		Третья госпитализация ³		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
аВЗК	119,0 (n=85)	98,0 – 136,00	103,5 (n=46)	64,00 – 123,75	101,5 (n=19)	66,50 – 126,50	p¹⁻² = 0,04
нВЗК	84,0 (n=29)	60,0 – 105,0	95,5 (n=18)	47,00 – 129,25	122,0 (n=5)	110,00 – 123,00	> 0,05
p	< 0,001		> 0,05		> 0,05		–

Из таблицы видно, что у пациентов с активной фазой ВЗК наблюдается статистически значимое снижение ФК, это может быть связано с эффективностью патогенетической терапии. Если в первую госпитализацию уровень ФК различался в зависимости от активности ВЗК, 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.

Анализ показателей ФК в динамике при разных формах ВЗК выявил такую же тенденцию. Кроме того, выявлены более низкие уровни ФК у детей с активным ЯК в каждую последующую госпитализацию, при БК различий не было обнаружено (таблица 4.5.3).

Таблица 4.5.3 – Средние уровни динамики фекального кальпротектина в зависимости от клинической активности ВЗК

Клиническая активность ВЗК	Динамика ФК, мкг/г						p
	Первая госпитализация		Вторая госпитализация		Третья госпитализация		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
аБК	130,0 (n=19)	110,50 – 150,00	109,0 (n=12)	86,00 – 126,50	107,50 (n=8)	90,50 – 125,50	> 0,05
нБК	72,5 (n=10)	55,00 – 102,75	100,00 (n=6)	44,75 – 97,25	113,00 (n=2)	108,00 – 118,00	> 0,05
p	0,037		> 0,05		> 0,05		–

Продолжение таблицы 4.5.3

Клиническая активность ВЗК	Динамика ФК, мкг/г						p
	Первая госпитализация		Вторая госпитализация		Третья госпитализация		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
аЯК	113,0 (n=65)	98,0 – 135,0	100,5 (n=32)	59,75 – 124,75	73,0 (n=11)	54,00 – 126,50	p¹⁻² = 0,022 p¹⁻³ = 0,04
нЯК	87,00 (n=20)	60,0 – 104,25	98,5 (n=14)	37,25 – 129,25	122,0 (n=3)	120,50 – 127,50	> 0,05
p	0,001		> 0,05		> 0,05		–

ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Девочка 13 лет была планово госпитализирована в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ» города Казани с ранее установленным диагнозом: «Язвенный колит, левосторонний, рецидивирующее течение, стадия ремиссии; педиатрический индекс активности язвенного колита PUCAI — 5 баллов; терминальный гиперпластический илеит; хронический гастродуоденит, фаза ремиссии; дисфункция билиарного тракта». Болеет в течение 3-х лет, заболевание дебютировало после перенесенной новой коронавирусной инфекции с диареей с примесью крови, абдоминальных болей при дефекации. На момент дебюта проведена илеоколоноскопия: выраженный отек, гиперемия слизистой прямой кишки, сосудистый рисунок смазан, единичные очаги фибрина; в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке — очаговая гиперемия, единичные дефекты слизистой до 5-6 мм в стадии эпителизации. Степень эндоскопической активности — умеренная, гистологически активная форма.

При поступлении на момент включения в исследования активные жалобы отсутствовали. Объективно: кожные покровы физиологической окраски, костно-мышечная система без патологий, суставы не изменены. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул оформленный, без примесей крови. Больная находилась на поддерживающей пероральной терапии препаратом 5-АСК (месалазин) в дозе 55 мг/кг в сутки и получала ректально 5-АСК (кансалазин/месалазин) по 500 мг в сутки.

В анализах крови: признаки анемии (гемоглобин — 108 г/л, эритроциты — $4,10 \times 10^{12}/л$), умеренный лейкоцитоз ($10,64 \times 10^9/л$), ускорение СОЭ (23 мм/ч). Уровень фекального кальпротектина - 132 мкг/г, а показатель кальгранулина — 20,43 пг/мл, М2-ПК — 9,5 пг/мл, ОПГ — 0,32 нг/мл.

Через шесть месяцев девочка была повторно госпитализирована с обострением заболевания, с жалобами на кашицеобразный стул, в котором наблюдалась кровь до 1-2 раз в неделю, тошноту в утренние часы, изжогу,

периодические боли в животе, не связанные с приемом пищи, а также эпизоды тенезмов до четырех раз в месяц. При объективном осмотре живот был болезненным при пальпации в левой подвздошной области. Стул при осмотре имел кашицеобразную консистенцию без патологических примесей. При обследовании перианальной области была выявлена бахромка на 6 часах. Педиатрический индекс активности язвенного колита PUCAI составил 35 баллов (умеренная степень активности).

В анализах крови наблюдались: признаки анемии (гемоглобин – 105 г/л, — $3,96 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз ($11,85 \times 10^9/л$), тромбоцитоз ($491 \times 10^9/л$), ускорение СОЭ (18 мм/ч). Уровень кальпротектина был равен 135 мкг/г, а кальгранулин — 512,276 пг/мл.

По данным ЭГДС патология не обнаружена. В связи с рецидивом заболевания была выполнена илеоколоноскопия, где обнаружены: слизистая прямой кишки ярко гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок не визуализируется; в сигмовидной кишке отмечается смазанность сосудистого рисунка, контактная кровоточивость и единичные эрозии (таблица 5.1). По данным гистологического исследования: подвздошная кишка и правые отделы имели обычное гистологическое строение. В нисходящей ободочной кишке, сигмовидной и прямой кишке наблюдалась "виллезность" поверхностного эпителия, эрозивно-язвенные дефекты, криптиты и крипт-абсцессы (рисунок 5.1). Также была отмечена выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов.

Таблица 5.1 – оценка эндоскопической активности согласно индексу UCEIS у пациента П. Ю. А., 13 лет.

Оценивается наиболее сильно пораженный участок	Баллы
Сосудистый рисунок: 0-норма 1-пятнистая или размытая 2-полное отсутствие	2

Продолжение таблицы 5.1

Оценивается наиболее сильно пораженный участок			Баллы		
Кровотечение: 0-отсутствие 1-небольшие сгустки крови (легко смываются) 2-небольшое количество крови в просвете 3-спонтанное кровотечение даже после отмывания слизистой			2		
Эрозии и язвы: 0-отсутствие 1-эрозии 2-поверхностные язвы 3-глубокие язвы			3		
ИТОГО			6		
Признак	Подвздошная кишка	Правые отделы	Поперечная кишка	Левые отделы	Прямая кишка
Сосудистый рисунок	0	0	0	2	2
Кровотечения	0	0	0	1	1
Эрозии и язвы	0	0	0	1	0

Таким образом, в связи с рецидивом заболевания на фоне приема 5-АСК принято решение о подключении терапии ГКС per os (Преднизолон, 40 мг/сут в течение недели, затем постепенное снижение дозы в течение 9 недель) для достижения более эффективного контроля воспалительного процесса. Данные изменения в клиническом состоянии и лабораторных показателях подчеркивают необходимость пересмотра терапевтической стратегии и дальнейшего мониторинга состояния здоровья пациентки.

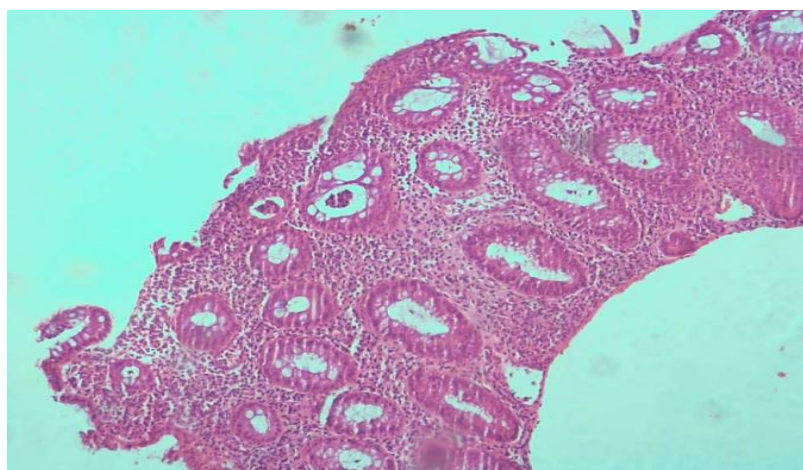


Рисунок 5.1 – "Виллезность" поверхностного эпителия, эрозивно-язвенные дефекты, криптиты, крипт-абсцессы, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов х20 у пациента №1, 13 лет.

Данный клинический случай показывает, что фекальный кальпротектин не всегда может применяться для выявления активной стадии заболеваний. Так, у описанной выше пациентки, в фазу ремиссии показатель ФК составлял 132 мкг/г, а при рецидиве – 135 мкг/г. Уровень кальгранулина же значительно повысился при рецидиве заболевания – 512, 3 пг/мл по сравнению с 20,43 пг/мл при ремиссии. Описанные данные подчеркивают более высокую эффективность кальгранулина в качестве маркера определения активной фазы ВЗК.

Клинический случай №2

Пациент С.В.Д., 13 лет, был впервые госпитализирован в декабре 2022 года с жалобами на учащенный жидкий стул, достигающий 6-8 раз в сутки, с примесью крови (не во всех порциях), ночные дефекации, тенезмы, а также невыраженные боли в области живота и потерю веса (по словам пациента, на 10 кг). Также отмечалось повышение температуры тела до 38,0 °С. Указанные симптомы впервые проявились в июле текущего года. В связи с этим пациент обращался за амбулаторной помощью к педиатру, где было назначено лечение, однако оно не привело к положительному эффекту.

При поступлении рост пациента составил 166 см, вес — 37 кг. Определяется задержка физического развития, БЭН тяжелой степени (Z-score ИМТ = -3,46 SD; Z-

score рост/возраст – 0,83 SD). Состояние пациента оценивалось как тяжелое на фоне энтероколита и гемоколита с признаками интоксикации. Выраженная сутулость, деформация грудной клетки по типу «грудь сапожника». Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в проекции сигмовидной кишки, стул кашицеобразный с примесью крови.

По данным клинического анализа крови определяется эритроцитоз ($5,90 \times 10^{12}/л$) лейкоцитоз ($12,76 \times 10^9/л$), тромбоцитоз ($508 \times 10^9/л$), ускорение СОЭ (41 мм/час), гипоальбуминемия (32,9 г/л), повышение СРБ (4,1 мг/дл). Уровень фекального кальпротектина составил 116 мкг/г, а уровень кальгранулина — 234,5 пг/мл, М2-ПК – 98,95 пг/мл, ОПГ – 0,27 нг/мл. Показатели кальгранулина и М2-ПК позволяют судить о наличии клинически и эндоскопически активного ВЗК.

По данным ЭГДС определялись эрозии слизистой оболочки желудка и выраженная гиперемия слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. По результатам илеоколоноскопии: слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки на протяжении 10 см имела розовый, бархатистый и мелкозернистый вид. Слизистая толстой и прямой кишки на всем протяжении была гиперемирована, отечна, с неравномерно прослеживающимся сосудистым рисунком. В правых отделах кишечника обнаруживались единичные язвы диаметром до 4 мм с фибринозным налетом. В прямой и сигмовидной кишках имелись язвы линейной формы, местами пересекающиеся и занимающие до одной трети просвета; в их дне также наблюдался фибрин, единичные очаги сохраненной слизистой и умеренная контактная кровоточивость. Эндоскопическая активность по индексу UCEIS – умеренная (5 баллов). Гистологически активная фаза согласно индексу Geboes (7 баллов) и Nancy (6 баллов).

По данным патологоморфологического исследования биоптата слизистой подвздошной кишки и желудка выявлено уплощение ворсин, единичные кровоизлияния, обильную воспалительную инфильтрацию и эрозивные дефекты с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. В исследованном материале можно говорить об активном илеите и гастродуодените, что не исключает наличие болезни Крона. При исследовании биоптата слизистой толстой кишки обнаружен

язвенный дефект с кровоизлиянием, обильная воспалительная инфильтрация с уплощением ворсин, криптиты и эрозивные дефекты. Полученные данные соответствуют гистологически активной фазе согласно индексу Geboes (7 баллов) и Nancy (6 баллов).

На основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов был установлен диагноз: язвенный колит, тотальная форма (Е3), тяжелая атака (S1) (PUCAI 65 баллов). Хронический эрозивный гастрит, эритематозный дуоденит, фаза обострения.

Назначенное лечение: 5-АСК как перорально (75 мг/кг/сут), так и ректально (1000 мг/сут), а также преднизолон в виде микроклизм (1мг/кг) ректально. На фоне проведенной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: стул без патологических примесей и полуоформленным, улучшение общего самочувствия; живот мягкий, безболезненный.

При плановой госпитализации через шесть месяцев пациент поступил с жалобами на: стул полуоформленный до двух раз в сутки, без примесей крови; выделение слизи без каловых масс до четырех-шести раз в сутки; а также боли в левых отделах живота, особенно перед дефекацией. Общее состояние средней степени тяжести на фоне болевого абдоминального синдрома и тяжелой БЭН (Z-score ИМТ = -4,31 SD, Z-score рост/возраст = -0,11 SD), отрицательная динамика по сравнению с последней госпитализацией. При пальпации живота умеренная болезненность в левой подвздошной области. По данным клинического анализа крови: признаки анемии (гемоглобин – 97 г/л; эритроциты – $4,04 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($480 \times 10^9/л$), лейкоцитоз ($12,37 \times 10^9/л$), ускорение СОЭ (18 мм/час). Биохимический анализ крови выявил гипоальбуминемию (26,5 г/л), повышение СРБ (4,4мг/дл), признаки железодефицитной анемии (8,0 мкмоль/л). Уровень кальпротектина в кале составил 101 мкг/г, кальгранулина — 950,3 пг/мл. Значительное увеличение кальгранулина может свидетельствовать о наличии клинически активной БК, при этом уровень ФК остался на прежнем уровне.

В ходе обследования была проведена видеокапсульная эндоскопия, по результатам которой выявлено: умеренно выраженный поверхностный

гастродуоденит, язвенный еюнит, осложненный рубцово-язвенным стенозом в терминальных отделах подвздошной кишки, а также илеоцекальную недостаточность и правосторонний язвенный колит.

На основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов диагноз был пересмотрен и установлен как «Болезнь Крона A1b, илеоколит (L3), хроническое непрерывное течение, осложненное стенозом подвздошной кишки (B2), без задержки роста (G0), высокой степени активности (PCDAI 50 баллов). Проведена эскалация терапии: преднизолон per os 40мг/кг/сут – в течение двух недель, затем постепенное снижение в течение 9 недель; азатиоприн 1,4 мг/кг/сут (50 мг).

В течение года после выписки пациент отмечает жалобы на кашицеобразный стул без патологических примесей, боли в околопупочной, метеоризм. Поступает планово через 1 год после последней госпитализации. Объективно: на фоне терапии положительная динамика по антропометрическим данным (Z-score ИМТ = -2,48; Z-score рост/возраст = 0,47), сохраняется умеренная БЭН (рисунки 5.2, 5.3). Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области; стул кашицеобразный без патологических примесей. В перианальной области определяется свищевой ход (на 9 часов в положении лежа на спине) с гнойным отделяемым. По данным клинического анализа крови определяется тромбоцитоз ($637 \times 10^9/\text{л}$), признаки анемии (гемоглобин – 100 г/л; эритроциты – $4,06 \times 10^{12}/\text{л}$). Биохимический анализ крови выявил гипоальбуминемию (20,7 г/л), гипопроотеинемию (57,5 г/л), увеличение СРБ (7,4 мг/дл), признаки железодефицита (4,8 мкмоль/л).

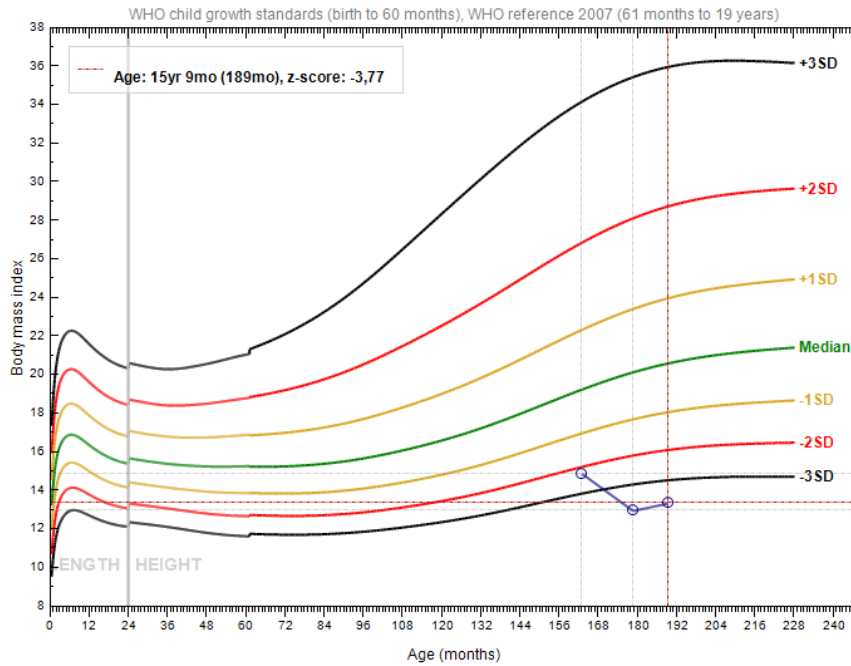


Рисунок 5.2 – Показатель рост/возраст у пациента №2, 15 лет

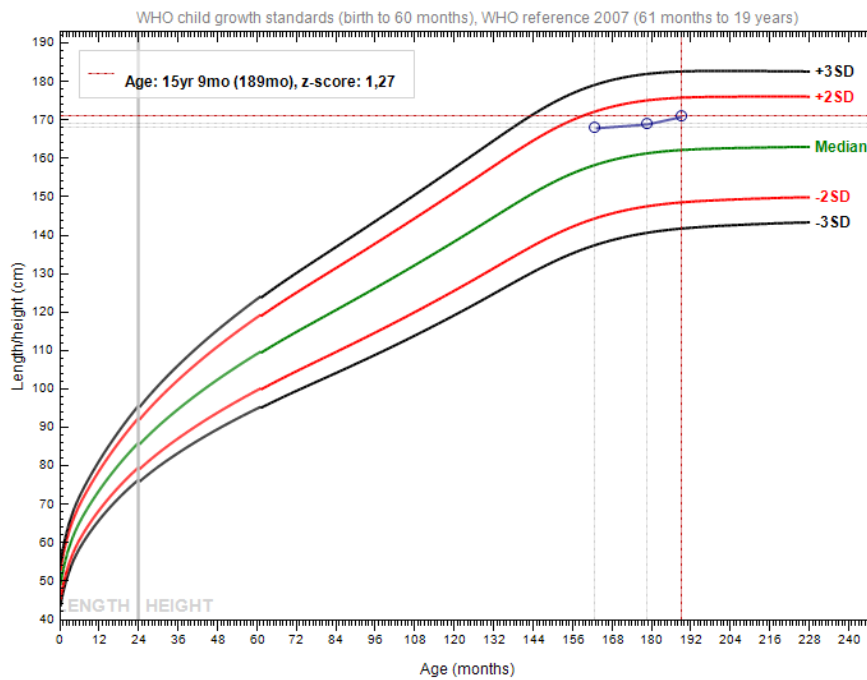


Рисунок 5.3 – Динамика показателя рост/возраст у пациента №2, 15 лет

Учитывая клиничко-анамнестические данные принято решение о проведение ФКС, в ходе которой выявлены: смазанность сосудистого рисунка в слизистой подвздошной кишки; язвы покрытые фибрином, рубцы, яркая гиперемия, отек по ходу всей толстой кишки; псевдополип прямой кишки (29 баллов по SES-CD – тяжелая форма эндоскопической активности) (рисунки 5.4, 5.5).



Рисунок 5.4 – Множественные продольные кольцевые язвы у пациента №2, 15 лет

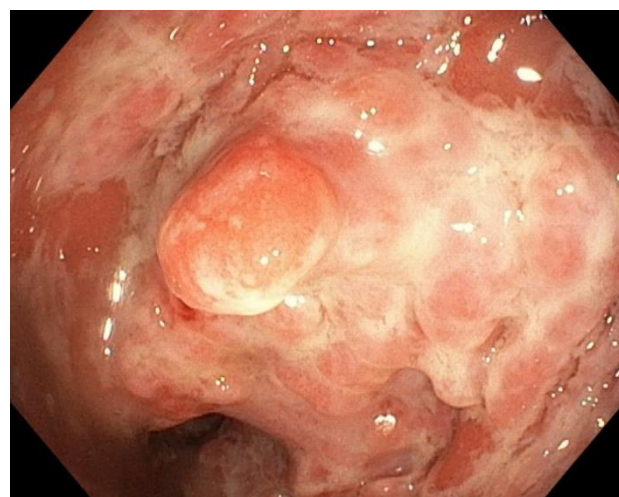


Рисунок 5.5 – Псевдополип прямой кишки у пациента №2, 15 лет

По результатам ФЭГДС – незначительная гиперемия слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. УЗИ кишечника показало утолщение стенок восходящей ободочной кишки (до 5,5 мм), нисходящей ободочной кишки (5-6 мм), единичные мезентериальные узлы (до 8 мм).

По данным патоморфологического исследования биоптатов слизистой толстого кишечника - картина умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрации с единичными нейтрофилами, серозный отек, диапедезные кровоизлияния, псевдополип. Картина характерная для болезни Крона (7 баллов по индексу Geboes – гистологически активная фаза) (рисунки 5.6, 5.7). В ходе данной госпитализации проведено УЗИ параректального инфильтрата: при сканировании параректальной области слева визуализируется образование неоднородное по структуре 31*13*27мм, объёмом 6 см³. с густым содержимым и гиперэхогенными мелкоточечными включениями, при цветовом доплеровском кодировании с усиленным кровотоком. От него на поверхность кожи отходит гипоэхогенная структура 2,1*3,7мм, (нельзя исключить свищевой ход?). Выставлен диагноз «Болезнь Крона (A1b) илеоколит (L3), непрерывное хроническое течение, осложненный стенозом подвздошной кишки (B2), без задержки роста (G0), высокой степени активности (PCDAI 55 балл). Парапроктит гнойный с

формированием свища». Учитывая характер заболевания с высоким фактором риска неблагоприятного течения (язвенное поражение толстой, тонкой кишки с поражением перианальной области), показана инициация генно-инженерной биологической терапии через 1,5 года после начала заболевания: адалимумаб подкожно каждые 2 недели по 40 мг, длительно.

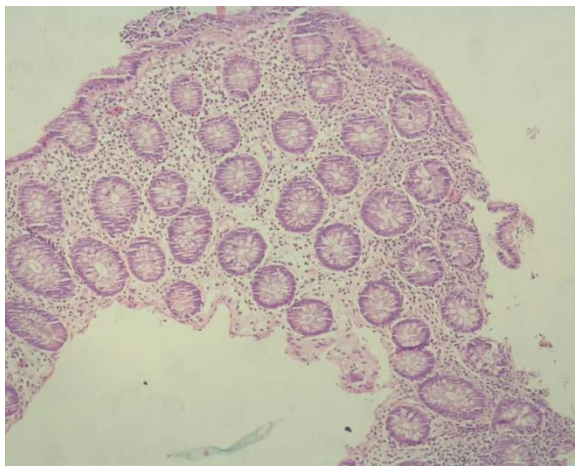


Рисунок 5.6 – Обильная воспалительная инфильтрация (увеличение x20) у пациента №2, 15 лет.

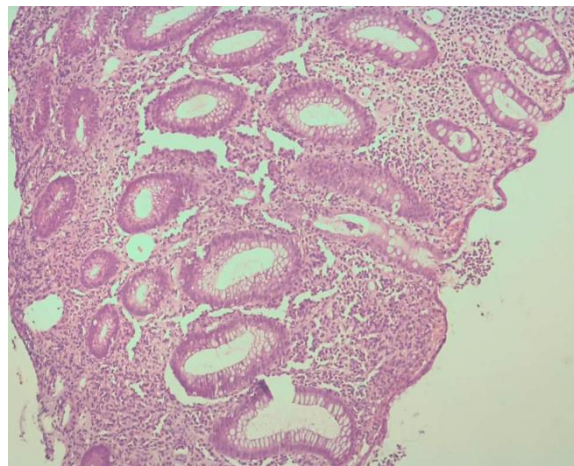


Рисунок 5.7 – Умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (увеличение x20) №2, 15 лет.

Данный клинический случай показывает эффективность кальгранулина в определении клинически активной БК, а также подтверждает полученные результаты относительно повышения показателя маркера при увеличении степени активности БК. При повторной госпитализации отмечено значительное повышение кальгранулина (950,3 пг/мл) по сравнению с первичной (234 пг/мл), при этом уровень ФК не изменился.

Клинический случай №3

Пациент А., 17 лет, поступил в стационар с жалобами на жидкий стул, который наблюдается до 4-5 раз в сутки, а также на боли в животе, проявляющиеся в виде тенезмов. Кроме того, у пациента отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, вялость, слабость и сниженный аппетит.

Из анамнеза следует, за 10 дней до госпитализации у пациента впервые появился однократный разжиженный стул, постепенно частота стула

увеличилась до 4-5 раз в день с примесью темной крови, при этом возникли боли в нижней части живота слева, и температура тела повысилась до 37,5 °С. На 4-е сутки пациент начал прием нифуроксазида и панкреатина. В динамике наблюдалось некоторое улучшение: характер стула изменился на кашицеобразный (до 3 раз в день), боли уменьшились, температура тела нормализовалась; однако гемоколит, вялость и слабость сохранялись. При поступлении в стационар состояние пациента оценивалось как средней степени тяжести на фоне астенизации и гемоколита. Параметры антропометрии: Z-score ИМТ = - 3,67, что свидетельствует о БЭН тяжелой степени, Z-score рост/возраст = 0,58. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул жидкий до 4-5 р/д с примесью крови.

По данным клинического анализа крови определялось ускорение СОЭ (29 мм/ч). Биохимический анализ крови выявил гипоальбуминемию (27,3 г/л), повышение СРБ (4,7 мг/дл), гипопроотеинемию (37,3 г/л). Повышение ANCA (1,2 МЕ/мл). Кальпротектин измерялся двумя методами: 95 мкг/г (Quantum Blue fCal, Швейцария) и 119,214 пг/мл (Cloud Clone Corp., США), соответственно. Уровень М2-ПК составил 510 пг/мл, кальгранулина – 47,6 пг/мл, ОПГ – 4,2 нг/мл. Учитывая показатели фекальных биомаркеров, предполагается наличие эндоскопически активного ЯК.

В ходе проведенной илеоколоноскопии была зафиксирована тотальная гиперемия, отечность слизистой оболочки кишечника, множественные язвы со сгустками и налетом фибрина (7 баллов по UCEIS – высокая степень активности) (таблица 5.2, рисунок 5.8).

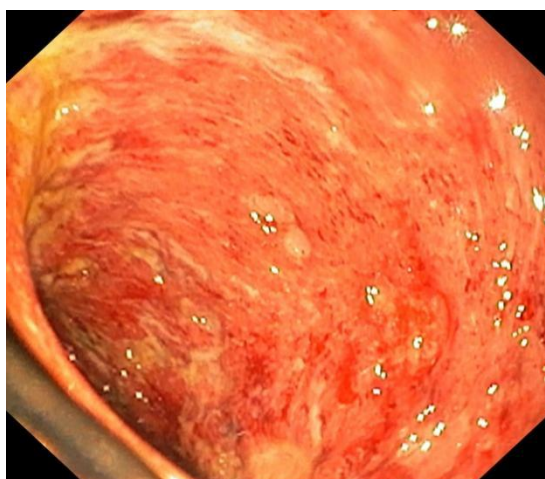


Рисунок 5.8 – Яркая гиперемия, отёк, множественные язвы со сгустками, налётами фибрина у пациента №3, 17 лет

Таблица 5.2 – Протокол эндоскопического исследования пациента Б.А.Г., 17 лет, по данным UCEIS

Категория	Баллы (прямая кишка)
Сосудистый рисунок: 0-норма 1-пятнистая или размытая 2-полное отсутствие	2
Кровотечение: 0-отсутствие 1-небольшие сгустки крови (легко смываются) 2-небольшое количество крови в просвете 3-спонтанное кровотечение даже после отмывания слизистой	2
Эрозии и язвы: 0-отсутствие 1-эрозии 2-поверхностные язвы 3-глубокие язвы	3
ИТОГО	7

По данным патоморфологического исследования биоптатов слизистой толстого кишечника выявлено эрозивно-язвенные дефекты, криптиты, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов

(гистологически активная фаза, 6 баллов по индексу Nancy, 10 баллов по индексу Geboes) (рисунок 5.9).

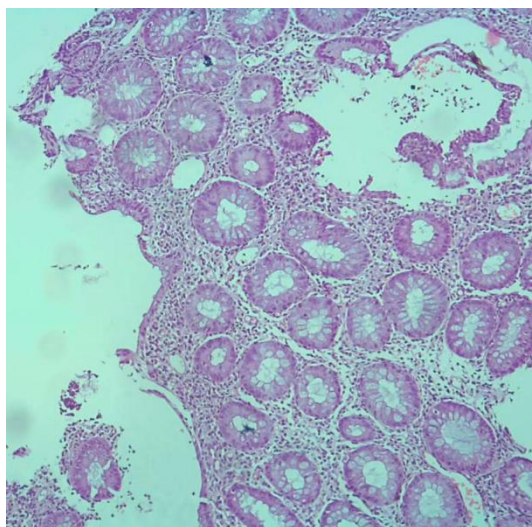


Рисунок 5.9 – Эрозивно-язвенные дефекты слизистой кишечника, криптиты, выраженное увеличение нейтрофилов (увеличение x20) у пациента №3, 17 лет

На основании клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных был установлен диагноз: «Язвенный колит, проктосигмоидит (E1), тяжелая атака (PUCAI – 65 баллов) (S1). Была назначена патогенетическая противовоспалительная терапия препаратом 5-АСК per os 55мг/кг/сут (3 г/сут) и 500 мг/сут per rectum.

Через 10 дней наблюдается отрицательная динамика. По данным клинического и биохимического анализов крови: нейтрофильный лейкоцитоз ($16,7 \times 10^9/\text{л}$, 90%), гипоальбуминемия (32,2 г/л), гипопроteinемия (50,6 г/л), повышение СРБ (4,7 мг/дл). Усиливался астеновегетативный синдром, повысилась частота стула до 7-8 р/сут с примесью крови (более 50% в каждой порции), появилась болезненность живота при пальпации в левой подвздошной области, индекс PUCAI – 70 баллов. Показатель М2-ПК увеличился до 530,43 пг/мл, что может свидетельствовать об увеличении активности ЯК.

На фоне ухудшения состояния проведена эскалация терапии – преднизолон 0,7 мг/кг/сут (40 мг) в течение 1 недели с постепенным снижением дозы до 5мг/сут в течение 8 недель.

Через 6 месяцев поступает планово, жалоб не предъявляет. Наблюдается положительная динамика по антропометрическим данным: Z-score ИМТ = -1,76, что свидетельствует о БЭН легкой степени, Z-score рост/возраст – 0,54. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Клинический анализ крови без патологических изменений. PUSAI – 0 баллов.

Данный клинический случай иллюстрирует, что после назначения терапии первой линии у пациента наблюдалась отрицательная динамика. Это также подтверждается сохранением высокого уровня М2-ПК (510 пг/мл против 530,4 пг/мл, при пороговом значении 75,8 пг/мл), что указывает на прогрессирование воспалительного процесса и отсутствие ответа на терапию. Эскалация терапии до второй линии (добавление ГКС) позволило добиться положительной динамики и ремиссии заболевания. Таким образом, повышение М2-ПК в динамике может отражать отсутствие ответа на терапию и необходимость ее эскалации. Помимо этого, первично высокий уровень М2-ПК может быть сигналом о возможной неэффективности назначения терапии первой линии и потенциальном применении терапии второй линии на начальном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени воспалительные заболевания кишечника у детей остаются актуальной темой в педиатрии. Ранний дебют заболевания, как правило, характеризуется стремительным прогрессированием, устойчивостью к традиционной терапии, неблагоприятным влиянием на физическое развитие, что приводит к необходимости своевременной постановки верного диагноза. Неспецифичность клинических проявлений ВЗК, таких как абдоминальные боли, нарушения стула, гемоколит, поражения кожных покровов и слизистой оболочки полости рта и др., значительно затрудняет и увеличивает сроки постановки правильного диагноза [4, 6].

Применение фекального кальпротектина в качестве неинвазивного диагностического инструмента позволяет получить первые результаты еще до эндоскопического исследования. Также данный биомаркер может быть использован при принятии решения о проведении повторной илеоколоноскопии в следующих клинических ситуациях: подозрение на рецидив заболевания; проведение оценки заживления слизистой оболочки; определение необходимости эскалации терапии [6]. Определение уровня ФК также демонстрирует эффективность в дифференциальной диагностике функциональных заболеваний ЖКТ (СРК, младенческие колики, срыгивания, функциональная диарея, запор) и ВЗК и может использоваться для определения активности воспалительного процесса при язвенном колите [8, 85].

Однако использование фекального кальпротектина сопряжено с определенными ограничениями. На основании определения уровня ФК невозможно провести дифференциальную диагностику между ЯК и БК, спрогнозировать рецидив ВЗК, определить БК при поражении тонкой кишки и дать адекватную оценку эндоскопической и гистологической эффективности терапии. Кроме того, существенным недостатком является отсутствие унифицированных пороговых значений для определения случаев рецидива и ремиссии. Также на концентрацию фекального кальпротектина оказывают влияние индивидуальные

факторы, такие как возраст, пол, особенности диеты, а также прием препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонной помпы.

Учитывая вышеперечисленные недостатки ФК, была сформулирована цель данного исследования – совершенствование мониторинга воспалительных заболеваний кишечника у детей на основе комплексной оценки фекальных маркеров воспаления.

После анализа литературных данных о применении фекальных биомаркеров при ВЗК у детей для дальнейшего изучения были выбраны М2-пируваткиназа (М2-ПК), кальгранулин (S100A12), остеопротегерин (ОПГ).

Согласно полученным ранее данным, указанные маркеры являются более эффективными по сравнению с ФК [27], однако до настоящего момента было опубликовано весьма ограниченное количество исследований, посвященных оценке их диагностической и прогностической значимости при определении эндоскопической и гистологической активности ВЗК, а также исследований с разделением пациентов в зависимости от формы ВЗК.

При выполнении работы использованы два дизайна исследования – поперечное аналитическое и сравнительное проспективное.

Цель поперечного аналитического исследования заключалась в оценке повышения уровня фекальных биомаркеров (ФК, М2-ПК, S100A12, ОПГ) и их сравнении в зависимости от клинической, лабораторной, эндоскопической и гистологической активности у пациентов с ВЗК. Для достижения данной цели было проведено комплексное обследование детей с ВЗК, включающее оценку жалоб, сбор и оценку анамнеза, объективный осмотр, исследование лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ, коагулограмма, иммунограмма, ANCA, ASCA, фекальный кальпротектин), эзофагогастродуоденоскопию, илеоколоноскопию с биопсией.

Целью второго этапа явилось динамическое исследование изменения уровня фекальных биомаркеров (ФК, М2-ПК) в зависимости от сроков госпитализации и активности процесса.

Объектом исследования стали 144 ребенка в возрасте от двух до восемнадцати лет. Среди пациентов основной группы 85 человек были с ЯК, 29 – с БК. 30 детей составляли контрольную группу. Медиана возраста пациентов как с ЯК, так и с БК составил 14 лет ($Q1-Q3 = 11-16$ лет). В исследовании приняли участие 16 детей в возрасте от 2 до 10 лет (из них с ЯК – 15% ($n=13/85$), с БК – 10,3% ($n=3/29$)), 98 детей в возрасте от 10 до 18 лет (из них с ЯК – 85% ($n=72$), с БК – 89,6% ($n=26$)). По половому признаку пациенты с ЯК распределялись равномерно – 48% мальчиков и 52% девочек. Большую часть пациентов с БК составляли мальчики – 62%. Пациенты контрольной группы также распределялись равномерно – 46% мальчиков и 54% девочек.

У большинства пациентов с ЯК (56,5%, $n=48$) поражение носило тотальный характер, у 25,9% ($n=22/85$) пациентов определялся проктосигмоидит, в 17,6% ($n=15$) случаях – левосторонний колит. Большая часть пациентов с ЯК находились в активной фазе заболевания (77,7%, $n=66$), из них 34,1% ($n=29$) пациентов имели минимальную и 36,5% ($n=31$) пациентов умеренную степень активности, у 10,5% ($n=9$) пациентов определялась высокая степень активности, 18,9% ($n=16$) пациентов находились в фазе ремиссии. На момент включения в исследование у 50,5 % ($n=43$) пациентов отмечался дебют заболевания, у 30,5% ($n=26$) – рецидив.

По локализации процесса, согласно Парижской классификации, пациенты с БК распределялись следующим образом: у 24,1% ($n=7$) определялись илеит и колит (L3); терминальный илеит (L1) – 13,8% ($n=4$); изолированный колит (L2) – 7% ($n=2$); изолированные перианальные поражения (p) – по одному случаю (3,4%). У 15 пациентов (55%) наблюдалось комбинированное поражение: илеоколит с перианальными поражениями (L3 + p) в 17,3% случаев ($n=5$); илеоколит с поражением верхних отделов (L3 + L4) у 13,8% детей ($n=4$); терминальный илеит с перианальными поражениями (L1 + p) у 13,8% детей ($n=4$); терминальный илеит с поражением верхних отделов (L1 + L4) у одного ребенка (3,4%), терминальный илеит с поражением верхних отделов и перианальными изменениями (L3 + L4 + p) – также у одного ребенка (3,4%). Большинство детей с БК находились в активной фазе заболевания (65,6%, $n=19$), в основном это были пациенты с легкой или

среднетяжелой формой (48,2%, n=14), тяжелая форма выявлена у 17,4% детей (n=5), в фазе ремиссии находились 34,4% детей (n=10). 58,5% (n=17) детей были включены в исследование в дебюте заболевания, 7,1% (n=2) – в рецидиве.

У подавляющего большинства детей начало заболевания приходилось на возраст от 10 до 17 лет (A1b), независимо от формы ВЗК: с ЯК – 73,7% (n=64), с БК – 82,8% (n=23). В возрасте от 6 до 10 лет ЯК дебютировал у 14 детей (82,4%), БК – у трех (17,6%). Раннее начало у детей с ЯК наблюдался в 24,7% случаев (n = 21), при этом у 8,2% (n = 7) пациентов ЯК дебютировал в очень раннем возрасте (2-6 лет). Старт БК в раннем возрасте выявлен у 17,2% (n=5), в очень раннем возрасте – у 6,8% (n=2) пациентов.

На момент включения в исследование пациенты предъявляли следующие жалобы: острые боли в животе у больных с ЯК встречались в 4,7% случаев (n=4), боли тупого характера у больных с ЯК - 53% (n=45), с БК - 62% (n=18). Болевой синдром локализовался в следующих отделах: в эпигастральной области у пациентов с ЯК - 14,1% (n=12) и с БК - 17,2 % (n=5), в левой подвздошной области у пациентов с ЯК – 30% (n=26) и с БК - 3,4% (n=1), болевой синдром в правой подвздошной области только у пациентов с БК 34,4% (n=10).

Нарушение стула наблюдалось у 83 (72,8%) исследуемых, из них диарея у пациентов с ЯК - 4,7% (n=4), с БК у 17,2% (n=5), кровянистая диарея только у 37,6% пациентов с ЯК (n=32), запоры наблюдались у 1,1% пациентов с ЯК (n=1) и у 3,4% с БК (n=1), ночные дефекации только у пациентов с ЯК - 5,8% (n=5).

Внекишечные проявления встречались у 28% исследуемых (n=32), из них: у пациентов с ЯК – 13 детей (15,2%), с БК – 19 детей (65,5%). При БК чаще всего поражались суставы (24,1%, n=7), вторым по частоте внекишечным проявлением был стоматит (17,2%, n=5). Также выявлены два случая первичного склерозирующего холангита (6,8%), один случай узловой эритемы (3,4%). При ЯК в 5,8% случаев были поражены суставы (n=5), у 4,7% детей (n=4) выявлен ПСХ, а также у 1,1% детей обнаружен стоматит, интерстициальный нефрит и пневмония (n=3).

В целом полученные данные совпадают с данными литературы: внекишечные проявления более характерны для БК, а самыми распространенными из них являются поражения суставов и слизистой ротовой полости (стоматит) [48].

При оценке физического развития выявлено, что тяжелая белково-энергетическая недостаточность чаще встречалась при БК по сравнению с ЯК. Симптомы БЭН могут отражать как тяжесть, так и длительность заболевания. При длительном течении БК могут присоединиться задержка роста и полового развития [4].

Анализ лабораторных показателей свидетельствует о том, что в активную фазу ЯК чаще наблюдались ускоренная СОЭ, лейкоцитоз и анемия по сравнению с неактивной формой заболевания. Эти изменения могут служить индикаторами воспалительного процесса. В активной стадии ЯК фиксировались высокие уровни С - реактивного белка, а также гипербилирубинемия, что может быть объяснено развитием поражения гепатобилиарной системы как одного из наиболее распространенных внекишечных проявлений ВЗК. При язвенном колите у 28 детей (33%) выявлена анемия, из них у 19 (22,3%) детей – легкой степени, у 9 (10,6%) – средней степени тяжести. При болезни Крона анемия определялась у 14 пациентов (48,3%), из них 41,3% - легкой степени (n=12), 7% - средней степени (n=2). По данным литературы анемия при ВЗК встречается у 40% пациентов, чаще при ЯК, что обусловлено длительной кровопотерей [4, 79].

Протромбиновое время чаще было снижено в активную фазу ЯК по сравнению с неактивной. Изменения в коагулограмме могут быть связаны с воспалительным процессом, потерей белка и поражением эндотелия сосудов. Гиперкоагуляция может способствовать более тяжелому течению заболевания [4].

При активном ЯК были зарегистрированы более высокие уровни иммуноглобулина G по сравнению с пациентами с БК, что может свидетельствовать о более выраженной активации иммунного ответа. Частота выявления положительных антинейтрофильных цитоплазматических антител была выше при ЯК по сравнению с БК, что согласуется с данными литературы [4, 1, 10]. Однако ANCA были положительными менее чем у 20% пациентов. У трети

больных с БК были обнаружены антитела к *Saccharomyces cerevisiae*; частота их выявления для пациентов с БК была статистически значимо выше.

Пациенты с ЯК статистически значимо чаще ($p=0,01$) получали терапию 5-аминосалициловой кислотой, преимущественно в пероральной форме (ЯК – 94,1%, БК – 65,9%). Терапия второй и третьей линии тиопуринами (37,9%, $n=11$) и генно-инженерных биологическими препаратами (27,6%, $n=8$) чаще назначалась пациентам с БК ($p=0,01$). Частота назначения глюкокортикостероидов была одинаковой у пациентов с ЯК и БК.

Среди генно-инженерных биологических препаратов назначались следующие: адалимумаб – $n=5$ (из них два пациента с ЯК и три пациента с БК), ведолизумаб – $n=2$ (оба пациента с ЯК), инфликсимаб – $n=7$ (два пациента с ЯК и пять пациентов с БК).

Для достижения поставленной цели в настоящем исследовании были определены пороговые значения выбранных фекальных биомаркеров, включая ФК, М2-ПК, S100A12 и ОПГ. Проведено сравнение этих показателей в зависимости от клинической, эндоскопической, гистологической и лабораторной активности ВЗК.

В работе произведена оценка ФК в разных единицах измерения с помощью различных наборов ИФА: Cloud-Clone corp. (США) – пг/мл и Quantum Blue fCal (Швейцария) – мкг/г. В настоящее время условное пороговое значение ФК в 50 мкг/г для определения ВЗК не является актуальным [6, 33]. Оптимальное пороговое значение для выявления ВЗК, согласно экспертной группе ESPGHAN, следует считать > 212 мкг/г, что соответствует чувствительности 90% и специфичности 87%. Полученные результаты несколько отличаются [33]. Так, при определении ФК в мкг/г, было выявлено пороговое значение в 69 мкг/г. ВЗК при данном значении прогнозировалось со чувствительностью и специфичностью 83% и 86%. Данные литературы относительно пороговых значений ФК противоречивы. К примеру, Oord T. и др. установили пороговые значения в 538 мкг/г для младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев, 214 мкг/г для детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет и 75 мкг/г для детей в возрасте от 3 до 4 лет [74]. С другой стороны, Fagerberg U. L.

и др. обнаружили, что пороговый уровень 50 мкг/г можно использовать для детей в возрасте от 4 до 17 лет независимо от их пола [43].

Экспертная группа ESPGHAN настоятельно рекомендовала, чтобы лаборатория в каждом центре установила свои собственные пороговые значения фекального кальпротектина и учитывала колебания уровня кальпротектина в детском и подростковом возрасте с разделением на возрастные группы, такие как младенцы, дети ясельного возраста, дети и подростки, с соответствующими пороговыми значениями для каждой группы [91]. Согласно представленным выше результатам, уровни ФК не различались в зависимости от возрастных групп.

На сегодня спорным вопросом остается оценка повышения уровня ФК как метода скрининга при ЯК и БК. В первые отчеты о ФК у детей с ВЗК были включены как пациенты с ЯК, так и пациенты с БК, и не было выявлено существенных различий в показателях ФК между группами пациентов [33], что совпадает с полученными результатами. Уровень ФК статистически значимо не различался у детей в зависимости от формы ВЗК (Me = 107 и 120 мкг/г для ЯК и БК, соответственно, $p=0,385$).

Однако уровень фекального кальпротектина был повышен в клинически активные фазы ($p = 0,001$), как при язвенном колите (Me = 113 мкг/г), так и при болезни Крона (Me = 130 мкг/г) по сравнению с ремиссией и контрольной группой (Me = 87 мкг/г для нЯК, 72,5 мкг/г для нБК, 43 мкг/г у группы контроля). При измерении ФК в пг/мл наблюдалось, что уровень ФК у детей с БК (Me = 74,57 пг/мл) был выше ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой (Me = 43 пг/мл).

Активная фаза ЯК определялась при значении 106 мкг/г с чувствительностью 80% и специфичностью 63%, активная фаза БК определялась при пороговом значении в 116 мкг/г с чувствительностью 80% и специфичностью 73%. По данным литературы [33], ФК можно использовать для подтверждения ремиссии ВЗК у пациентов с отсутствием симптомов или с минимальными клиническими проявлениями. Показатели ФК, определяющие клиническую активность ВЗК, варьируют от 400 до 800 мкг/г [91, 15]. Возможно, такие весомые различия с полученными результатами могут быть обусловлены разными наборами для

определения маркера (500 мкг/г для набора “CALRPO ELISA [ALP], Норвегия [77]; 275 мкг/г для набора “Calprest, Eurospital SpA”, Италия [18]; 82 мкг/г для набора “PhiCal Test, Calpro AS”, Норвегия [80] по сравнению с полученными результатами в 106 мкг/г (для ЯК) и 116 мкг/г (для БК).

Неоднозначные результаты были получены при исследовании эффективности ФК, измеряемого в пг/мл. Пороговое значение для определения ВЗК составило 83,3 пг/мл, однако специфичность метода была на очень низком уровне и составила 33%. Более того, прогностическая модель не была статистически значимой. Чувствительность и специфичность определения ФК в пг/мл при ЯК и БК по отдельности также были недостаточными.

Помимо этого, ФК в мкг/г и пг/мл в полученных результатах статистически значимо не различался в зависимости от локализации процесса, независимо от формы ВЗК и единиц измерения. Эти результаты совпадают с данными литературы [91, 41, 95]. При изолированном проктосигмоидите уровни кальпротектина могут оставаться в пределах нормы, хотя в проведенном исследовании показатель ФК при данном типе поражения был повышен ($Me = 111,5$ мкг/г, $Q1-Q3$ 87,50 – 133,25). При БК без поражения толстой кишки повышенный уровень ФК может указывать на активное заболевание тонкой кишки. В соответствии с данными, полученными у взрослых, уровни ФК могут быть низкими у пациентов с БК, ограниченным илеоцекальным клапаном [91]. Однако у детей такой подтип заболевания встречается редко, в представленном исследовании таких пациентов не было.

Так, нам не удалось выявить статистически значимых различий уровней ФК в зависимости от локализации поражения как при ЯК, так и при БК. Вероятно, это связано с малым количеством пациентов с изолированным поражением того или иного отдела ЖКТ, в большинстве случаев пациенты имели комбинированный тип поражения.

При оценке эндоскопической и гистологической активности не было выявлено статистически значимых различий уровня ФК между активной фазой и ремиссией как при ЯК, так и при БК ($p > 0,05$). Согласно рекомендациям ЕССО и ESPGHAN, уровень ФК ниже 50 мкг/г наиболее точно отражает полное

эндоскопическое заживление слизистой при БК. В то же время, в рекомендациях по ЯК указано, что эндоскопическое исследование следует проводить при уровне ФК выше 250 мкг/г, даже на фоне клинической ремиссии [1]. Но следует отметить, что уровень убедительности этих рекомендаций является низкой, что ограничивает применение ФК для определения эндоскопической активности [57, 60]. Согласно данным Turner D. и соавторов, уровень ФК ниже 121 мкг/г может свидетельствовать об эндоскопической ремиссии при ЯК, чувствительность 79%, и специфичность [60].

В целом результаты совпадают с литературными данными: ФК неэффективен для определения эндоскопической и гистологической активности ВЗК [72]. Согласно рекомендации экспертной группы ESPGHAN, уровень ФК ниже 300 мкг/г может быть использован для выявления детей с заживлением слизистой оболочки (по результатам эндоскопии), ниже 100 мкг/г – для выявления гистологической ремиссии ВЗК, однако уровень убедительности рекомендации оценивается как низкий. Биомаркер может быть использован для выявления пациентов, нуждающихся в тщательном наблюдении даже при условиях клинической ремиссии, но интервал наблюдения не определен [91].

Корреляционный анализ выявил достоверную связь ФК с лабораторными маркерами воспаления: нейтрофилами ($p=0,252$, $p=0,006$), тромбоцитами ($p=0,268$, $p=0,003$) и СРБ ($p=0,251$, $p=0,007$). Полученные результаты сопоставимы с данными литературы [50, 72, 87].

При измерении кальпротектина в пг/мл маркер неэффективен при определении клинической, эндоскопической и гистологической активности ВЗК. Кальпротектин, измеряемый в мкг/г, является эффективным маркером для выявления детей с ВЗК, а также клинически активной фазы ЯК и БК, согласно полученным данным. Но ФК не показал эффективности в определении эндоскопической и гистологической активности ВЗК, поэтому были рассмотрены альтернативные фекальные биомаркеры и проведен их анализ в интересующих аспектах.

Альтернативой традиционно изучаемому фекальному кальпротектину могут стать М2-пируваткиназа, остеопротегерин, кальгранулин.

В ходе анализа эффективности М2-ПК при определении ВЗК получены следующие результаты: оптимальные цифры специфичности и чувствительности достигались при пороговом значении в 63,3 пг/мл и составляли 96,7% и 58,8%, соответственно (площадь под ROC-кривой составила 0,776 против 0,901 для ФК), что показывает меньшую эффективность М2-ПК по сравнению с ФК в выявлении ВЗК. Данные литературы относительно эффективности М2-ПК при выявлении ВЗК также противоречивы. Так, Duvoisin G. с соавт. получили цифры чувствительности и специфичности 96,2% и 94,3 %, соответственно при определении ВЗК с пороговым значением М2-ПК в 4 мкг/г [63]. А по результатам А. Czub с соавт, М2-ПК уступала ФК. Авторы опирались на разницу в значении AUC, которое было ниже на 0,1 для М2-ПК при сравнении с ФК [40].

Результаты исследования Duvoisin G., Czub A. и соавт. также продемонстрировали меньшую эффективность М2-ПК по сравнению с ФК при диагностике ЯК и БК, что подтверждается различиями в AUC: -0,23 для ЯК и -0,31 для БК [20, 63].

Уровни М2-ПК были статистически значимо выше у детей с активным ЯК (Me = 156,8 пг/мл; Q1-Q3 – 47,4 - 238,6) по сравнению с показателями пациентов в фазе ремиссии (Me = 33,8 пг/мл; Q1-Q3 – 15,8 - 66,7). Активный ЯК определялся при пороговом значении М2-ПК - 92,2 пг/мл с чувствительностью и специфичностью 90% и 66,2%; активная и неактивная БК не различались по содержанию М2-ПК.

Согласно представленным выше результатам, М2-ПК уступает ФК при выявлении клинической активности ВЗК. Roszak D. с соавт. утверждают о большей эффективности маркера по сравнению с ФК (коэффициент корреляции Спирмена 0.820 против 0.403) [22]. Показатели М2-ПК были статистически значимо выше в активной фазе как ЯК, так и БК по сравнению с фазой ремиссии (96,3 мкг/г против 16,5 мкг/г для БК, 149 мкг/г против 1,5 мкг/г для ЯК) [63]. Нам удалось получить статистически значимые различия только при сравнении пациентов с ЯК: 412,6

пг/мл при тяжелой степени, 200,8 пг/мл при умеренной степени активности против 33,8 пг/мл в фазе ремиссии ($p = 0,01$ и $0,021$ соответственно).

При определении эндоскопической активности М2-ПК показала эффективность только при ЯК. Активная фаза ЯК определялась при пороговом значении в 75,8 пг/мл с чувствительностью и специфичностью 83,3% и 70% соответственно. При этом средние уровни М2-ПК были статистически значимо выше ($p=0,025$) при среднетяжелой форме ЯК ($Me = 214,7$ пг/мл; Q1-Q3 – 72,5 - 393,2) по сравнению с легкой ($Me = 128,8$ пг/мл; Q1-Q3 – 15,9 - 201,6). Согласно Boschetti G. М2-ПК является эффективным маркером при определении эндоскопической активности ЯК при пороговом значении 328 мкл/мл с чувствительностью и специфичностью 72% и 90% [11]. Уровень М2-ПК лучше отражает активность заболевания при ЯК, по сравнению с БК, обладая чувствительностью 94% в определении активной фазы ЯК [92]. Сообщается об эффективности М2-ПК в определении эндоскопически активной формы БК согласно индексу SEC-CD [83], однако при исследовании М2-ПК не показала значимости при анализе в зависимости от активности БК. Возможно, это связано с большим количеством пациентов в вышеназванном исследовании ($n=71$), по сравнению с проведенным ($n=29$).

В доступных публикациях не обнаружено данных, подтверждающих связь между уровнем М2-пируваткиназы и гистологической активностью ЯК. В проведенном исследовании уровни М2-ПК статистически значимо выше в гистологически активную фазу ЯК ($Me = 192,79$ пг/мл, Q1-Q3: 47,48 – 248,10) по сравнению с ремиссией ($Me = 47,12$ пг/мл, Q1-Q3: 9,01 – 84,98), данный маркер может быть признан эффективным предиктором гистологической активности со значениями чувствительности и специфичности (80% и 70% соответственно при пороговом значении 97,3 пг/мл).

При оценке лабораторной активности, как ЯК, так и БК не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от фазы заболевания. Полученные данные совпадают с данными литературы [36, 44]. Многофакторный анализ выявил высокую эффективность совместного применения М2-ПК и СРБ

при прогнозировании активной фазы ЯК. Вероятность клинически активного ЯК при применении М2-ПК с СРБ составило 90%; (Se-95%, Sp-61,5%).

Оценка М2-ПК в качестве маркера для мониторинга и диагностики ВЗК у детей затруднена из-за недостаточного количества исследований. Тем не менее, согласно проведенному анализу, М2-ПК потенциально может использоваться для выявления эндоскопической активности ЯК с большей эффективностью по сравнению с ФК.

В исследовании Edwards Т. и соавт. М2-ПК показала большую точность и информативность в определении отсутствия ответа на терапию ГКС по сравнению с ФК, S100A12 и лактоферрином, хотя все маркеры отражали степень тяжести воспаления [27].

Также была проведена оценка информативности М2-ПК при прогнозировании ответа на терапию. Для этого М2-ПК была повторно взята у 24 детей (с ЯК n=16, с БК n=8) спустя 10 дней от начала терапии. В качестве индукционной терапии всем пациентам назначалась терапия первой линии 5-АСК перорально ± ректально. После повторного забора М2-ПК семерым пациентам (5 с БК, 2 с ЯК), находившимся на терапии первой линии, выполнена эскалация до терапии 2-й линии (ГКС с последующим подключением тиопуринов). У пациентов, оставшихся на терапии 1-й линии, уровень М2-ПК статистически значимо снизился при повторном заборе (Ме = 128,93 и 78,70 пг/мл соответственно, $p = 0,009$), а у пациентов, которым проведена эскалация терапии до 2-й линии, показатель М2-ПК был статистически значимо выше (Ме = 323,43 и 78,7 пг/мл, $p = 0,033$). Помимо этого, у детей, которым потребовалась эскалация терапии, первоначальный уровень М2-ПК был статистически значимо выше, чем у детей, которым она не понадобилась (Ме = 420,23 и 128,93 пг/мл соответственно, $p = 0,006$).

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что уменьшение уровня М2-пируваткиназы, во-первых, может служить индикатором эффективности назначенной терапии, а во-вторых, высокий уровень М2-ПК при первичном заборе может свидетельствовать о необходимости эскалации терапии при повторном анализе. Данные об эффективности М2-ПК в определении ответа

на терапию подтверждаются исследованиями. Boschetti G. с соавт. установили, что уровень биомаркера М2-ПК может быть использован для оценки эффективности терапии инфликсимабом на 14-й день после назначения при пороговом значении в 50 мкл/л, при этом чувствительность и специфичность составляют 88% и 80% соответственно, что превосходило значения чувствительности и специфичности при использовании ФК (82% и 69%). Однако также исследователи говорят о меньшей эффективности применения М2-ПК для определения развития рецидива заболевания в течение одного года после инициации терапии инфликсимабом по сравнению с ФК [21].

Таким образом, М2-ПК демонстрирует преимущества в определении эндоскопической и гистологической активности ЯК по сравнению с ФК и также может эффективно использоваться для оценки ответа на терапию.

Фекальный кальгранулин представляет собой маркер, который может быть полезен при мониторинге и диагностике БК. S100A12 способен выявлять клинически активную фазу как ЯК, так и БК. При этом более высокие показатели чувствительности и специфичности наблюдаются при определении активной фазы БК, составляя 80% и 73,7% соответственно при пороговом значении 215,8 пг/мл.

Согласно результатам ряда исследований, кальгранулин демонстрирует большую эффективность по сравнению с ФК: чувствительность и специфичность при определении ВЗК составили 93% и 97% соответственно при пороговом значении 0,33 мкг/г [73]. Однако следует отметить, что авторы не разделяли пациентов на группы в зависимости от формы ВЗК, что ограничивает интерпретацию полученных результатов.

В исследовании Witarto В. и соавт. был получен показатель специфичности 97% при прогнозировании клинической активности ВЗК. Сравнение фекального кальгранулина с кальпротектином показало более высокие значения специфичности S100A12 для прогнозирования рецидива ВЗК, при этом различий в чувствительности обнаружено не было (специфичность составила 97% против 68,2%, AUC – 0,99 против 0,95) [70].

Некоторые данные литературы, подтверждающие меньшую эффективность S100A12 по сравнению с ФК (чувствительность 59% и специфичность 66% при выявлении БК с поражением верхних отделов), сопоставимы с полученными результатами [54, 97]. В проведенном исследовании не было получено статистически значимых различий в показателях кальпротектина и кальгранулина в зависимости от локализации поражения при БК.

Высокий уровень фекального кальгранулина демонстрирует наибольшую эффективность при оценке эндоскопической ($Me = 364,1$ пг/мл для активной фазы, $49,1$ пг/мл для ремиссии, $p < 0,001$) и гистологической активности ($Me = 234,8$ пг/мл для активной фазы, $67,3$ пг/мл при ремиссии, $p = 0,028$) БК. При пороговом значении 58 пг/мл эндоскопически активная форма заболевания прогнозировалась с чувствительностью 100% и специфичностью 94,1%. Различий в уровнях маркера при сравнении эндоскопически активного и неактивного ЯК не выявлено [2].

Литературные данные о применении S100A12 в качестве маркера для определения эндоскопической активности ограничены. Так, Cenni S. и соавт. сообщают о сопоставимой эффективности ФК и S100A12 при оценке эндоскопической активности ВЗК [90]. Кроме того, уровень кальгранулина был значительно выше при гистологически активной БК по сравнению с неактивной фазой заболевания. Гистологически активная форма БК определялась с чувствительностью 76,2% и специфичностью 75% при пороговом значении 129 пг/мл. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в литературе [51].

В литературе представлено ограниченное количество исследований, посвященных эффективности кальгранулина в качестве предиктора рецидива ВЗК. Däbritz J. и соавт. продемонстрировали, что S100A12 при пороговом значении $0,43$ мкг/г позволяет выявить рецидив с чувствительностью 70% и специфичностью 83% [46]. В исследовании Heida A. и соавт. было установлено, что кальгранулин обладает большей чувствительностью по сравнению с кальпротектином (97% против 71%) в определении риска рецидива ВЗК [73]. Кроме того, Turner D. и соавт.

отметили низкую диагностическую точность S100A12 при прогнозировании рецидива, что подтверждается AUC, равной 0,39 [36].

Тем не менее, в вышеупомянутых исследованиях авторы не проводили разделение пациентов на группы в зависимости от формы ВЗК. В соответствии с полученными результатами кальгранулин продемонстрировал более высокую специфичность для БК и не проявил эффективности при ЯК. Кроме того, в опубликованных материалах отсутствует подробная информация о сравнении уровня кальгранулина с показателями эндоскопической активности БК, что обусловлено отсутствием статистически значимых результатов. Еще одной потенциальной причиной отличий от результатов других исследований может быть различие в используемых наборах для измерения.

Считаем многообещающими полученные результаты относительно эффективности фекального кальгранулина при определении клинической, эндоскопической, гистологической активности БК и рассматриваем возможность применения данного маркера в качестве неинвазивного инструмента мониторинга болезни Крона.

В качестве следующего маркера, выбранного для исследования, был определен остеопротегерин. Остеопротегерин – белок, повышающийся в слизистой оболочке кишечника при воспалительных процессах. Данный маркер играет важную роль в иммунной регуляции и может быть эффективен для определения активности ВЗК и прогнозировании резистентности к терапии [63]. Показатель маркера был статистически значимо выше у пациентов с ВЗК по сравнению со значениями группы контроля ($Me = 0,29$ нг/мл (0,6–3,20) против 0,04 нг/мл (0,03–0,07), $p < 0,001$), что сопоставимо с данными литературы [27, 58, 67].

ОПГ зарекомендовал себя в качестве статистически значимого предиктора для оценки клинической активности ЯК ($AUC = 0,705$; 95% ДИ: 0,585 – 0,825; $p = 0,006$). Пороговое значение ОПГ для определения активной фазы ЯК составило 0,49 нг/мл. Чувствительность и специфичность данной прогностической модели составили 85,0% и 60% соответственно

Согласно данным исследования, проведенного Edwards T.S. и соавт., ОПГ демонстрирует высокую эффективность в оценке активности ЯК у детей в дебюте заболевания [27]. В работе Skinner A. и соавт. также сообщается о значительном повышении уровня ОПГ исключительно у детей, страдающих ЯК [58]. По результатам, представленным выше, показатель ОПГ был выше у детей с дебютом ЯК ($Me = 3,20$ нг/мл, Q1-Q3 0,1-3,7) по сравнению с пациентами в ремиссии ($Me = 0,14$ нг/мл, Q1-Q3 0,07-0,33), $p = 0,003$. Среднее значение маркера при рецидиве составило 0,46 нг/мл (Q1-Q3 0,09-3,15), но различия с группой дебюта и ремиссией не были статистически значимыми. Показатели маркера в зависимости от стадии БК статистически значимо не различались.

Согласно исследованию Nahidi L. и соавт., уровень ОПГ значительно повышен у пациентов с БК и увеличивается в зависимости от степени тяжести заболевания [68]. В частности, медианное значение уровня ОПГ составило 6463 пг/г при тяжелой форме заболевания по сравнению с 477 пг/г для среднетяжелой формы и 63 пг/г в контрольной группе [67]. Более того, уровень ОПГ был выше у пациентов с поражением толстого кишечника по сравнению с теми, у кого наблюдалось вовлечение верхних отделов кишечника. В проведенном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в уровнях ОПГ в зависимости от локализации воспалительного процесса при ВЗК. Такие различия могут быть обусловлены ограниченной выборкой пациентов с БК, а также различиями в методах определения уровня маркера.

При сопоставлении показателя ОПГ с эндоскопической активностью ЯК выявлено, что уровень маркера в активную фазу ($Me = 3,2$ нг/мл, Q1-Q3 0,08 – 3,6) был выше по сравнению со значениями у пациентов в фазу ремиссии ($Me = 0,13$, Q1-Q3 0,06-0,21), $p = 0,029$. Остеопротегерин оказался статистически значимым предиктором эндоскопической активности язвенного колита, что подтверждается значением AUC, равным 0,754 (95% доверительный интервал: 0,593 – 0,915; $p = 0,029$). Пороговое значение для остеопротегерина было установлено на уровне 0,463 нг/мл. Чувствительность и специфичность разработанной прогностической модели составили 85,7% и 67,8% соответственно. Эти результаты подчеркивают

потенциал ОПГ как биомаркера для оценки активности язвенного колита и говорят о возможности его применения в клинической практике для мониторинга состояния пациентов, что сопоставимо с данными литературы.

Недавние исследования показали, что уровень фекального ОПГ может служить значимым маркером для оценки эндоскопической активности ЯК. Так, в исследовании De Voogd F. с соавт. продемонстрировано, что уровень фекального ОПГ был значительно выше у пациентов с активной формой ЯК по сравнению с теми, кто находился в ремиссии [67]. В этом исследовании было установлено, что уровень ОПГ превышал 50 пмоль/л на третий день госпитализации у детей с тяжелой формой ЯК. Другие исследования также подтверждают значимость ОПГ как предиктора эндоскопической активности. В работе Edwards T. et al. сообщается о высокой чувствительности (85,7%) и специфичности (67,8%) фекального ОПГ для определения активности заболевания [27]. Пороговое значение для ОПГ при определении эндоскопической активности ЯК было установлено на уровне 0,463 нг/мл (Se-85,7%; Sp-67,8%).

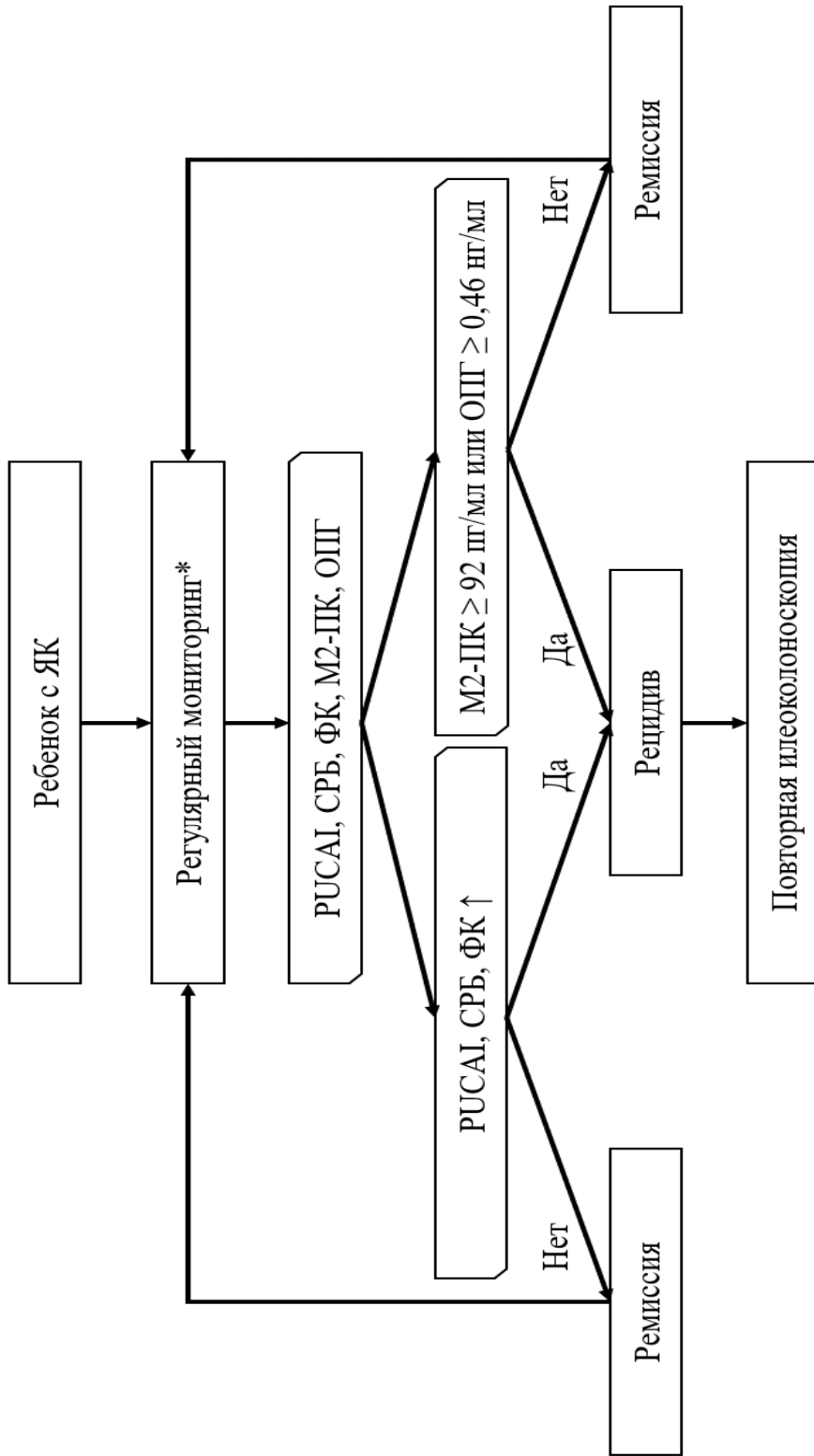
ОПГ является высокоэффективным маркером для определения гистологической активности ЯК, демонстрируя чувствительность 87,5 % и специфичность 70,9% при установленном пороговом значении 0,32 нг/мл (площадь под ROC кривой = 0,835; 95% ДИ: 0,723 – 0,948; $p < 0,001$). Высокие уровни ОПГ наблюдаются у пациентов с активным воспалением, что может быть связано с увеличением продукции этого белка в ответ на воспалительные цитокины. В литературе нам не удалось найти исследования, оценивающие уровень ОПГ в зависимости от гистологической активности ВЗК.

В литературе представлены данные, подтверждающие эффективность данного маркера в оценке ответа на терапию ГКС. В исследовании, проведенном Sylvester F. и соавторами, было установлено, что у пациентов, не продемонстрировавших ответ на терапию на третий день после начала лечения, наблюдались значительно более высокие значения уровня ОПГ, составляющие 77 пмоль/л по сравнению с 13 пмоль/л у пациентов с положительным ответом [45, 67]. Более того, при сравнении с другими биомаркерами ОПГ превосходил ФК,

лактоферрин, S100A12, но был так же эффективен, как М2-ПК. Согласно полученным результатам, только М2-ПК, показала эффективность при оценке ответа на терапию. Оценка ОПГ по этому показателю не проводилась ввиду низких значений чувствительности и специфичности при диагностике ВЗК, что, отражает низкий потенциал ОПГ в качестве маркера определения ответа на терапию. Однако перспективным является применение ОПГ при мониторинге ЯК, учитывая его высокую эффективность при определении гистологической активности заболевания согласно индексу Geboes.

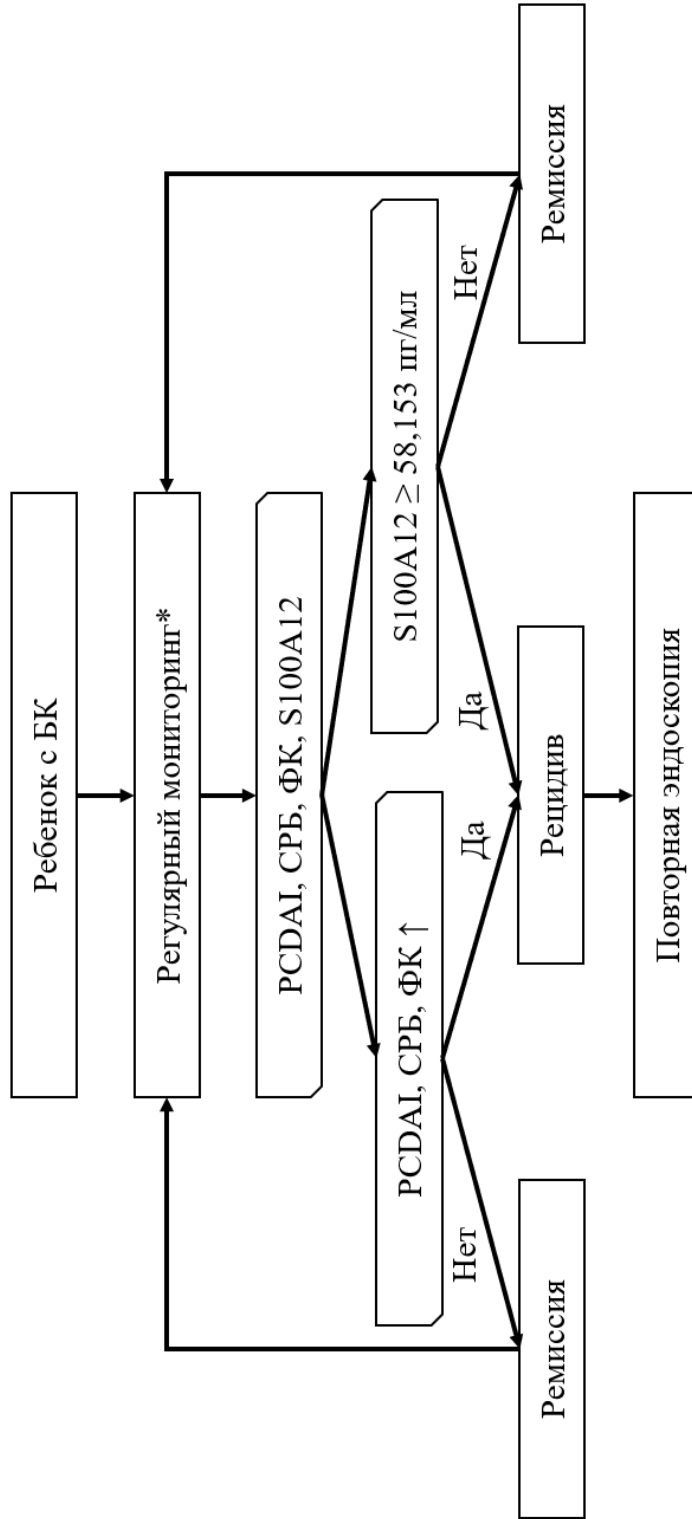
В целом, количество исследований относительно эффективности ОПГ при диагностике и мониторинге ВЗК ограничено, особенно в педиатрической практике.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было показано, что фекальные биомаркеры являются дополнительным инструментом диагностики и мониторинга ВЗК и не уступают традиционно применяемому фекальному кальпротектину, и могут использоваться при оценке клинической, эндоскопической и гистологической активности ВЗК (рисунок 1, 2).



*Не реже 1 раза в 6 месяцев

Рисунок 1 – Алгоритм применения фекальных биомаркеров при мониторинге ЯК у детей



*Не реже 1 раза в 6 месяцев

Рисунок 2 – 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%), M2-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 63% при пороговом значении $\geq 116,6$ мкг/г. Уровень ФК не различался в зависимости от эндоскопической и гистологической активности ВЗК.

3. M2-ПК показала высокую информативность в оценке клинической (Se 90%, Sp 66,2%; при пороговом значении $\geq 92,2$ пг/мл) эндоскопической (Se 83,3%, Sp 70 % при $\geq 75,8$ пг/мл) и гистологической активности (Se 80% Sp 70 % при $\geq 97,3$ пг/мл) ЯК.

4. ОПГ является высокочувствительным маркером клинической (Se 85%, Sp 60 % при пороговом значении $\geq 0,49$ нг/мл), эндоскопической (Se 85,7%, Sp 67,8% при пороговом значении $\geq 0,463$ нг/мл) и гистологической активности ЯК (Se 85,7%, Sp 70,9 % при пороговом значении $\geq 0,32$ 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 $\geq 215,8$ пг/мл), и эндоскопической (Se 100 %, Sp 94,1%, при пороговом значении $\geq 58,1$ пг/мл), и гистологической активности (Se 76,2% и Sp 75 %, при пороговом значении $\geq 129,3$ 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 находящимися в ремиссии ($p < 0,01$).

6. Высокий уровень M2-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 M2-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 PUSAI один раз в 6 месяцев для неинвазивного контроля активности заболевания и своевременного выявления рецидива. Повторная илеоколоноскопия рекомендуется при следующих пороговых значениях: остеопротегерин $\geq 0,46$ нг/мл и M2-пируваткиназа $\geq 75,8$ 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 $\geq 58,1$ 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БК – болезнь Крона
- БЭН – белково-энергетическая недостаточность
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПП – ингибиторы протонной помпы
- ИФА – иммуноферментный анализ
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОАК – общий анализ крови
- ОПГ – остеопротегерин
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПСХ – первично склерозирующий холангит
- ПЭП – полное энтеральное питание
- М2-ПК – М2-пируваткиназа
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- СРК – синдром раздраженного кишечника
- ФК – фекальный кальпротектин
- ФКС - фиброколоноскопия
- ФЭГДС - фиброэзофагогастроуденоскопия
- ЯК – язвенный колит
- 5- АСК – 5- аминосалициловая кислота
- ANCA – Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies

ASCA – Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies

ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

S100A12 - кальгранулин

UCEIS - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

Se – sensitivity (чувствительность)

Sp – specificity (специфичность)

Список литературы

1. Болезнь Крона. Клинические рекомендации 2024 // Рубрикатор клинических рекомендаций : сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/682_2 (дата обращения: 19.06.2025).
2. 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.
3. Клинические рекомендации по эндоскопической диагностике и мониторингу болезни Крона у детей (проект) / Т. Н. Будкина, М. М. Лохматов, А. В. Тупыленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 87-97.
4. Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е. А. Корниенко. – Москва : Прима Принт, 2019. – 228 с.
5. 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.
6. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом. Вопросы современной педиатрии / А. И. Хавкин, А. А. Пермякова, М. О. Цепилова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 145-151.
7. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника / А. Камалова, Г. Гарина, И. Валеева, А. Гайфутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 5. – С. 138-143.
8. Шептулин, А. А. Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике / А. А. Шептулин, С. С. Кардашева, А. А. Курбатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 53-59.
9. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / О. В. Князев, Т. В. Шурко, А. В. Каграманова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 66.

10. Язвенный колит. Клинические рекомендации 2024 // Рубрикатор клинических рекомендаций : сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_3 (дата обращения: 19.06.2025).
11. Accuracy of Fecal M2-Pyruvate Kinase Compared With Fecal Calprotectin to Assess Endoscopic Severity in Patients With Inflammatory Bowel Diseases / G. Boschetti, S. Boyer, M. Chauvenet [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148, № 4. – P. S-450.
12. Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease / M. Oyaert, A. Boel, J. Jacobs [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2017. – Vol. 55, № 10. – P. 1564-1573.
13. Association between Fecal Calprotectin and Mucosal Healing in Pediatric Patients with Crohn's Disease Who Have Achieved Sustained Clinical Remission with Anti-Tumor Necrosis Factor Agents / Y. M. Lee, S. Choi, B.-H. Choe [et al.] // *Gut Liver*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 62-70.
14. Bahgat, M. Bio-Markers of Inflammatory Bowel Disease : Past, Present, and Future / M. Bahgat // *Austin Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 1082
15. Calprotectin in inflammatory bowel disease / F. Khaki-Khatibi, D. Qujeq, M. Kashifard [et al.] // *Clinica Chimica Acta ; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2020. – Vol. 510. – P. 556-565.
16. Calprotectin : two sides of the same coin / V. Carnazzo, S. Redi, V. Basile [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2024. – Vol. 63, № 1. – P. 26-33.
17. Carman, N. Advances in Endoscopy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease / N. Carman, J. A. Picoraro // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. – 2023. – Vol. 33, № 2. – P. 447-461.
18. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases / A. Diamanti, F. Colistro, M. S. Basso [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 1229-1235.
19. Comparison of fecal calprotectin levels and endoscopic scores for predicting relapse in patients with ulcerative colitis in remission / N. Ishida, T. Ito, K. Takahashi [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29, № 47. – P. 6111-6121.

20. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in assessment of pediatric inflammatory bowel disease severity and activity / E. Czub, J. K. Nowak, A. Szaflarska-Poplawska [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 99-102.
21. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial / A. Levine, E. Wine, A. Assa [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157, № 2. – P. 440-450.e8.
22. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases / D. Roszak, M. Gałęcka, W. Cichy, P. Szachta // *Advances in Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 246-252.
23. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index For Pediatric Crohn's Disease / M. A. Cozijnsen, A. Ben Shoham, B. Kang [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 133-140.e1.
24. Diagnostic Utility of Non-invasive Tests for Inflammatory Bowel Disease : An Umbrella Review / J.-T. Shi, Y. Zhang, Y. She [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 920732.
25. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin (S100 A8/A9) Test in Children with Chronic Abdominal Pain / S. Pieczarkowski, K. Kowalska-Duplaga, P. Kwinta [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8089217.
26. Differences between childhood- and adulthood-onset inflammatory bowel disease : the CAROUSEL study from GETECCU / M. Chaparro, A. Garre, E. Ricart [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 49, № 4. – P. 419-428.
27. Edwards, T. S. The role of fecal biomarkers in individuals with inflammatory bowel disease / T. S. Edwards, A. S. Day // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2024. – Vol. 24, № 6. – P. 497-508.
28. Effect of faecal calprotectin assay variability on the management of inflammatory bowel disease and potential role of faecal S100A12 / S. J. Whitehead, C. Ford, R. M. Gama [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2017. – Vol. 70, № 12. – P. 1049-1056.

29. Effects of proton pump inhibitors on inflammatory bowel disease : An updated review / Y. Liang, Z. Meng, X.-L. Ding, M. Jiang // *World Journal of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 30, № 21. – P. 2751-2762.
30. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease : A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / S. Oliva, M. Thomson, L. De Ridder [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 414-430.
31. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis / N. M. Vashist, M. Samaan, M. H. Mosli [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. CD011450.
32. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease : Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment / T. Greuter, F. Bertoldo, R. Rechner [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 200-206.
33. Faecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases : Calprotectin Versus Lipocalin-2-a Comparative Study / A. Zollner, A. Schmiderer, S. J. Reider [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 43-54.
34. Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis / L. Hart, M. Chavannes, O. Kherad [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 46-52.
35. Faecal Calprotectin / W. G. W. Pathirana, S. P. Chubb, M. J. Gillett, S. D. Vasikaran // *The Clinical Biochemist. Reviews*. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 77-90.
36. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis : a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response / D. Turner, S. T. Leach, D. Mack [et al.] // *Gut*. – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 1207-1212.
37. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders / M. E. Lozoya Angulo, I. de Las Heras Gómez, M. Martinez Villanueva [et al.] // *Gastroenterologia Y Hepatologia*. – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 125-131.

38. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease / S. K. Bunn, W. M. Bisset, M. J. Main, B. E. Golden // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2001. – Vol. 32, № 2. – P. 171-177.
39. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents / P. Molander, C.-G. af Björkesten, H. Mustonen [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 2011-2017.
40. Fecal calprotectin in pediatric gastrointestinal diseases : Pros and cons / M. Al-Beltagi, N. K. Saeed, A. S. Bediwy, R. Elbeltagi // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. 93341.
41. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease / T. Aomatsu, A. Yoden, K. Matsumoto [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2011. – Vol. 56, № 8. – P. 2372-2377.
42. Fecal calprotectin is not a clinically useful marker for the prediction of the early nonresponse to exclusive enteral nutrition in pediatric patients with Crohn disease / I. Copova, O. Hradsky, K. Zarubova [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 177, № 11. – P. 1685-1693.
43. Fecal Calprotectin Levels in Healthy Children Studied With an Improved Assay / U. L. Fagerberg, L. Löf, R. D. Merzoug [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 468-472.
44. Fecal M2-PK in children with Crohn's disease : a preliminary report / A. S. Day, T. Judd, D. A. Lemberg, S. T. Leach // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2012. – Vol. 57, № 8. – P. 2166-2170.
45. Fecal osteoprotegerin may guide the introduction of second-line therapy in hospitalized children with ulcerative colitis / F. A. Sylvester, D. Turner, A. Draghi [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 1726-1730.
46. Fecal S100A12 : identifying intestinal distress in very-low-birth-weight infants / J. Däbritz, D. Foell, S. Wirth, A. Jenke // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 57, № 2. – P. 204-210.

47. Henderson, P. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease : a systematic review and meta-analysis / P. Henderson, N. H. Anderson, D. C. Wilson // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109, № 5. – P. 637-645.
48. Histologic findings at diagnosis as predictive markers of clinical outcome in pediatric ulcerative colitis / G. Catassi, S. Tittarelli, S. Veraldi [et al.] // *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2024. – Vol. 56, № 1. – P. 106-111.
49. Histological Scores in Patients with Inflammatory Bowel Diseases : The State of the Art / E. Vespa, F. D'Amico, M. Sollai [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 939.
50. Impact of Fecal Calprotectin Measurement for Inflammatory Bowel Disease in Children with Alarm Symptoms / B. Güven, F. İssi, E. Sağ [et al.] // *The Journal of Pediatric Research*. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 126-131.
51. Inflammatory bowel disease biomarkers / D. Liu, V. Saikam, K. A. Skrada [et al.] // *Medicinal Research Reviews*. – 2022. – Vol. 42, № 5. – P. 1856-1887.
52. Inflammatory Bowel Diseases : Does One Histological Score Fit All? / V. Villanacci, R. Del Sordo, T. L. Parigi [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 2112.
53. Infliximab Therapy for Children with Moderate to Severe Ulcerative Colitis : A Step-Up versus a Top-Down Strategy / M. J. Kim, E. Kim, B. Kang, Y. H. Choe // *Yonsei Medical Journal*. – 2021. – Vol. 62, № 7. – P. 608-614.
54. Jensen, M. D. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow up of Crohn's disease : a comprehensive review of current status / M. D. Jensen, J. B. Brodersen, J. Kjeldsen // *Annals of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 168-178.
55. Jeong, S. J. The role of fecal calprotectin in pediatric disease / S. J. Jeong // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 62, № 8. – P. 287-291.
56. Jong, N. S. H. de. Fecal S100A12 : a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease / N. S. H. de Jong, S. T. Leach, A. S. Day // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 566-572.

57. Kolho, K.-L. Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0-18 years / K.-L. Kolho, H. Alfthan // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 55, № 9. – P. 1024-1027.
58. Lewis, J. D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease / J. D. Lewis // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1817-1826.e2.
59. Mamootil, D. Pediatric Ulcerative Colitis in Siblings / D. Mamootil // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. e40829.
60. Management of Paediatric Ulcerative Colitis. Part 2 : Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / D. Turner, F. M. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 292-310.
61. Natural History of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease in North America : A Retrospective Cohort Study / B. Kerur, E. I. Benchimol, K. Fiedler [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 295-302.
62. New Faecal Calprotectin Assay by IDS : Validation and Comparison to DiaSorin Method / V. Castiglione, M. Berodes, P. Lukas [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, № 10. – P. 2338.
63. Novel Biomarkers and the Future Potential of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease / G. Duvoisin, R. N. Lopez, A. S. Day [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1936315.
64. Olender, K. Faecal calprotectin as an inflammatory marker in inflammatory bowel diseases / K. Olender, B. Katarzyna, O.-S. Grażyna // *Diagnostyka Laboratoryjna*. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 433-439.
65. Oord, T. Fecal calprotectin in healthy children / T. Oord, N. Hornung // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2014. – Vol. 74, № 3. – P. 254-258.
66. Optimal cut-off value of fecal calprotectin for the evaluation of ulcerative colitis : An unsolved issue? / A. K. Jha, M. Chaudhary, V. M. Dayal [et al.] // *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*. – 2018. – Vol. 2, № 5. – P. 207-213.

67. Osteoprotegerin : A novel biomarker for inflammatory bowel disease and gastrointestinal carcinoma / F. A. De Voogd, R. B. Gearry, C. J. Mulder, A. S. Day // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 1386-1392.
68. Osteoprotegerin in pediatric Crohn's disease and the effects of exclusive enteral nutrition / L. Nahidi, S. T. Leach, M. A. Sidler [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 516-523.
69. Paediatric IBD : the host, diet & microbes in pathogenesis & treatment : a narrative review / S. Dijk, H. Armstrong, R. Valcheva, E. Wine // *Digestive Medicine Research*. – 2021. – Vol. 4. – P. 6-6.
70. Performance of fecal S100A12 as a novel non-invasive diagnostic biomarker for pediatric inflammatory bowel disease : a systematic review and meta-analysis / B. S. Witarto, V. Visuddho, A. P. Witarto [et al.] // *Jornal de Pediatria*. – 2023. – Vol. 99, № 5. – P. 432-442.
71. Performance of Machine Learning Algorithms for Predicting Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease / W. Cai, J. Xu, Y. Chen [et al.] // *Inflammation*. – 2023. – Vol. 46, № 4. – P. 1561-1574.
72. Poor Concordance Between Clinical Activity and Endoscopic Severity in Pediatric Crohn's Disease : Before and After Induction Therapy / Y. Yu, H. Zhao, Y. Luo [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2022. – Vol. 67, № 3. – P. 997-1006.
73. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhea : calgranulin-C versus calprotectin stool tests / A. Heida, E. Van de Vijver, D. van Ravenzwaaij [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2018. – Vol. 103, № 6. – P. 565-571.
74. Prediction of Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders : a prospective study / D. Laharie, S. Mesli, F. El Hajbi [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 462-469.
75. Predictive value of faecal calprotectin in ulcerative colitis – single centre experience / D. Grgić, K. Golubić, M. Brinar, Ž. Krznarić // *Annals of Medicine*. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1570-1577.

76. Pyruvate Kinase M2 and Cancer : The Role of PKM2 in Promoting Tumorigenesis / K. Zahra, T. Dey, Ashish [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 159.
77. Rheenen, P. F. van. Role of fecal calprotectin testing to predict relapse in teenagers with inflammatory bowel disease who report full disease control / P. F. van Rheenen // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 2018-2025.
78. Rokkas, T. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity : a diagnostic accuracy meta-analysis / T. Rokkas, P. Portincasa, I. E. Koutroubakis // *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 299-306.
79. Rubalcava, N. S. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents / N. S. Rubalcava, S. K. Gadepalli // *Advances in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 68. – P. 121-142.
80. Sipponen, T. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease / T. Sipponen, K.-L. Kolho // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 45, № 7-8. – P. 872-877.
81. STRIDE-II : An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) : Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD / D. Turner, A. Ricciuto, A. Lewis [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, № 5. – P. 1570-1583.
82. Surgical Management of Crohn Disease in Children : Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / J. Amil-Dias, S. Kolacek, D. Turner [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – Vol. 64, № 5. – P. 818-835.
83. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease : Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? / M. Di Ruscio, F. Vernia, A. Ciccone [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 78-92. 31
84. Systematic Review : Outcome Prediction in Acute Severe Ulcerative Colitis / J. Angkeow, A. Rothman, L. Chaaban [et al.] // *Gastro Hep Advances*. – 2024. – Vol. 3, № 2. – P. 260-270.

85. Systematic Review with Meta-Analysis : Fecal Calprotectin as a Surrogate Marker for Predicting Relapse in Adults with Ulcerative Colitis / J. Li, X. Zhao, X. Li [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-10.
86. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease : a prospective study / S. Paul, E. Del Tedesco, H. Marotte [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 12. – P. 2568-2576.
87. The comparison of the three assays for determination of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease / J. Osredkar, T. Kurent, T. Fabjan [et al.] // *Biochemia Medica*. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 020707.
88. The Role of Calprotectin in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease / W. Wang, W. Cao, S. Zhang [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 5. – P. 1996.
89. The routine use of fecal calprotectin in clinical pediatric practice : almost there or still issues to address? / G. Bourdillon, O. Biskou, M. MacKinder [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 11. – P. 1811-1813.
90. The use of calgranulin-C (S100A12) and fecal zonulin as possible non-invasive markers in children with inflammatory bowel disease : a clinical study / S. Cenni, M. Casertano, M. Trani [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 182, № 3. – P. 1299-1308.
91. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders : A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee / C. R. Koninckx, E. Donat, M. A. Benninga [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2021. – Vol. 72, № 4. – P. 617-640.
92. The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity / Y. W. Lee, K.-M. Lee, J. M. Lee [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 72-80.
93. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease : Systematic Review / M. E. Kuenzig, S. G. Fung, L. Marderfeld [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162, № 4. – P. 1147-1159.e4.

94. Utility of inflammatory markers in the management of inflammatory bowel disease and their correlation with disease activity indices / N. Toke, P. Ramaswamy, C. Panackel [et al.] // Clinical Gastroenterology International Digestive Disease Forum : conference. – Hong Kong, 2019. – P. A122.1-A122.
95. Usefulness of Testing for Fecal Calprotectin in Pediatric Gastroenterology Clinical Practice / E. Lężyk-Ciemniak, M. Tworkiewicz, D. Wilczyńska [et al.] // Medical Principles and Practice : International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre. – 2021. – Vol. 30, № 4. – P. 311-319.
96. Utility of video capsule endoscopy for longitudinal monitoring of Crohn's disease activity in the small bowel : a prospective study / G. Y. Melmed, M. C. Dubinsky, D. T. Rubin [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2018. – Vol. 88, № 6. – P. 947-955.e2.
97. Zittan, E. The New Proactive Approach and Precision Medicine in Crohn's Disease / E. Zittan, I. M. Gralnek, M. S. Berns // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 193.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 2.1 – Протокол исследования.....	28
Рисунок 2.1 – Схема поперечного аналитического исследования детей с ВЗК....	30
Таблица 2.2 – Схема открытого проспективного исследования эффективности фекальных биомаркеров у детей с ВЗК	31
Таблица 2.2 – Распределение пациентов по полу.....	32
Таблица 2.3 – Возрастная характеристика детей с ВЗК и группы контроля	32
Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с язвенным колитом	33
Таблица 2.5 – Характеристика пациентов с болезнью Крона	33
Рисунок 2.3 – Планшет с образцами на последнем этапе проведения ИФА.	37
Таблица 3.1 – Возрастная характеристика детей с ВЗК в дебюте.....	39
Таблица 3.2 – Возрастная характеристика детей с ВЗК при включении в исследование.....	39
Таблица 3.3 – Жалобы и клинические проявления ВЗК у детей на момент включения в исследование	40
Таблица 3.4 – Внекишечные проявления ВЗК у детей.....	41
Таблица 3.5 – Сопутствующие заболевания у детей с воспалительными заболеваниями кишечника	42
Таблица 3.6 – Уровень физического развития детей с ВЗК.....	42
Таблица 3.7 – Структура отклонений показателей клинического анализа крови детей в зависимости от формы ВЗК в активную фазу.....	43
Таблица 3.8 – Структура отклонений показателей биохимического анализа крови детей в зависимости от формы ВЗК в активную фазу.....	44
Таблица 3.9 – Структура отклонений коагулограммы у детей в зависимости от формы ВЗК в активную фазу	45
Таблица 3.10 – Серологические маркеры у детей при первичном обращении .	46
Рисунок. 3.1 – Структура совпадения эндоскопической и клинической активности ЖК.....	47

Рисунок. 3.2 – Структура совпадения эндоскопической и клинической активности БК	48
Рисунок. 3.3 – Структура совпадения гистологической и клинической активности ЯК.....	48
Рисунок. 3.4 – Структура совпадения гистологической и клинической активности БК	49
Рисунок. 3.5 – Структура совпадения гистологической и эндоскопической активности ЯК.	49
Рисунок. 3.6 – Структура совпадения гистологической и эндоскопической активности БК.....	50
Таблица 3.11 – Распределение детей с ВЗК в зависимости от степени эндоскопической активности	50
Таблица 3.12 – Структура детей в зависимости от получаемой терапии на момент включения в исследование	51
Таблица 4.1.1 – Распределение детей с ВЗК в зависимости от уровня фекального кальпротектина и активности заболевания	53
Таблица 4.1.2 – Средние уровни кальпротектина у детей с ВЗК и контрольной группы	53
Таблица 4.1.3 – Средний уровень кальпротектина в зависимости от формы воспалительных заболеваний кишечника.....	54
Рисунок 4.1.1 – Средние уровни фекального кальпротектина (мкг/г) в зависимости от степени клинической активности язвенного колита	55
Рисунок 4.1.2 – Средние уровни фекального кальпротектина (мкг/г) в зависимости от степени клинической активности болезни Крона.....	55
Таблица 4.1.4 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника	56
Таблица 4.1.5 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от гистологической активности воспалительных заболеваний кишечника	56
Таблица 4.1.6 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от периода язвенного колита	56

Таблица 4.1.7 – Средние уровни фекального кальпротектина в зависимости от длительности воспалительных заболеваний кишечника	57
Таблица 4.2.1 – Средний уровень М2-пируваткиназы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и контрольной группы	58
Таблица 4.2.2 – Средние уровни М2-пируваткиназы у детей в зависимости от клинической активности ВЗК	59
Рисунок 4.2.1 – Средние уровни фекальной М2-ПК (пг/мл) в зависимости от степени клинической активности язвенного колита	59
Таблица 4.2.3 – Средние уровни фекальной М2-пируваткиназы в зависимости от эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника	60
Таблица 4.2.4 – Средние уровни фекальной М2-пируваткиназы в зависимости от степени эндоскопической активности язвенного колита.....	60
Таблица 4.2.5 – Структура совпадения активности язвенного колита по данным оценки М2-пируваткиназы и эндоскопии.....	61
Таблица 4.2.6 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от гистологической активности (согласно индексу Geboes) при воспалительных заболеваниях кишечника	61
Таблица 4.2.7 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от периода воспалительных заболеваний кишечника.....	62
Таблица 4.2.8 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от продолжительности заболевания детей с воспалительными заболеваниями кишечника	62
Таблица 4.2.9 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от интенсивности абдоминальной боли при ЯК.....	63
Таблица 4.2.10 – Средние уровни М2-пируваткиназы у детей с язвенным колитом в зависимости от выраженности гематохезии.....	63
Таблица 4.2.11 – Средние уровни М2-пируваткиназы у детей с язвенным колитом в зависимости от консистенции стула	64
Таблица 4.2.12 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от локализации поражения при воспалительных заболеваниях кишечника	64

Таблица 4.3.1 – Средние уровни кальгранулина у детей с ВЗК и контрольной группы	67
Таблица 4.3.2 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от клинической активности воспалительных заболеваний кишечника	67
Таблица 4.3.3 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от выраженности болевого абдоминального синдрома при болезни Крона	68
Таблица 4.3.4 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от характера стула у больных с болезнью Крона	68
Таблица 4.3.5 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника	69
Таблица 4.3.6 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от степени эндоскопической активности язвенного колита	69
Таблица 4.3.7 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от степени эндоскопической активности при болезни Крона	70
Таблица 4.3.8 – Показатель частоты совпадения активности болезни Крона по данным оценки кальгранулина и эндоскопии	70
Таблица 4.3.9 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от гистологической активности воспалительных заболеваний кишечника	70
Таблица 4.3.10 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от длительности заболевания	71
Таблица 4.3.11 – Средние уровни кальгранулина в зависимости от периода воспалительных заболеваний кишечника.....	72
Таблица 4.4.1 – Средние уровни фекального остеопротегерина у детей с ВЗК и контрольной группы	73
Таблица 4.4.2 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от клинической активности воспалительных заболеваний кишечника	73
Рисунок 4.4.1 – Средние уровни остеопротегерина (нг/мл) в зависимости от степени клинической активности язвенного колита	74
Таблица 4.4.3 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита	74

Таблица 4.4.4 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от степени эндоскопической активности язвенного колита	75
Таблица 4.4.5 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от гистологической активности Geboes при воспалительных заболеваниях кишечника	75
Таблица 4.4.6 – Показатели остеопротегерина в зависимости от локализации поражения при ВЗК (по Парижской классификации	76
Таблица 4.4.7 – Средние уровни остеопротегерина в зависимости от фазы ВЗК.. ..	76
Таблица 4.4.8 – Показатели остеопротегерина в зависимости от длительности ВЗК.....	77
Таблица 4.5.1 – Средние уровни М2-пируваткиназы в зависимости от назначенной терапии	79
Таблица 4.5.2 – Средние уровни фекального кальпротектина в динамике у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....	80
Таблица 4.5.3 – Средние уровни динамики фекального кальпротектина в зависимости от клинической активности ВЗК.....	80
Таблица 5.1 – Оценка эндоскопической активности согласно индексу UCEIS у пациента №1, 13 лет.	83
Рисунок 5.1 – "Виллезность" поверхностного эпителия, эрозивно-язвенные дефекты, криптиты, крипт-абсцессы, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов x20 у пациента №1, 13 лет.....	85
Рисунок 5.2 – Показатель рост/возраст у пациента №2, 15 лет.....	89
Рисунок 5.3 – Динамика показателя рост/возраст у пациента №2, 15 лет.	89
Рисунок 5.4 – Множественные продольные кольцевые язвы у пациента №2., 15 лет.....	90
Рисунок 5.5 – Псевдополип прямой кишки у пациента №2., 15 лет.....	90
Рисунок 5.6 – Обильная воспалительная инфильтрация (увеличение x20) у пациента №2, 15 лет.	91

Рисунок 5.7 – Умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация (увеличение x20) №2, 15 лет.....	91
Рисунок 5.8 – Яркая гиперемия, отёк, множественные язвы со сгустками, налётами фибрина у пациента №3, 17 лет... ..	93
Таблица 5.2 – Протокол эндоскопического исследования пациента №3, 17 лет, по данным UCEIS... ..	93
Рисунок 5.9 – Эрозивно-язвенные дефекты слизистой кишечника, криптиты, выраженное увеличение нейтрофилов (увеличение x20) у пациента Б.А.Г., 17 лет.....	94
Рисунок 1 – Алгоритм применения фекальных биомаркеров при ЯК у детей....	114
Рисунок 2 – Алгоритм применения фекальных биомаркеров при БК у детей....	115

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 АНКЕТА

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Дата заполнения _____

Вес _____

Рост _____

1. Как бы Вы в целом оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)	
Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5
2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)	
Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
3. Имеются ли у Вас боли в животе?	
Нет боли	1
Болью можно пренебречь	2
Сильные боли	3
4. Ректальное кровотечение	
Нет	1
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	2
Незначительное количество при большинстве дефекаций количество (более 50% количества стула)	3

5. Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	1
Полуоформленный	2
Полностью неоформленный	3
6. Частота стула за 24 часа	
0-2	1
3-5	2
6-8	3
7. Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение)	
Нет	1
Есть	2
8. Уровень активности	
Нет ограничений активности	1
Периодическое ограничение активности	2
Выраженное ограничение активности	3
9.Принимаете какие-либо препараты на данный момент?	
Да	1
Нет	2
10.Проводилась ли в настоящую госпитализацию илеоколоноскопия?	
Да	1
Нет	2

Приложение 2 Индекс PUCAI

Симптом	Пункты
1. Боль в животе	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильные боли	10
2. Ректальное кровотечение	
Нет	0
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	10
Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
Значительное количество (более 50% количества стула)	30
3. Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
4. Частота стула за 24 часа	
0 - 2	0
3 - 5	5
6 - 8	10
> 8 - 15	15
5. Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение)	
Нет	0
Есть	10
6. Уровень активности	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10
Суммарный индекс PUCAI (0 - 85)	

Интерпретация:

Критерии PUCAI:

- Ремиссия - до 10 баллов (чувствительность 89%, специфичность 89%)
- Минимальная активность (легкая атака) - 10 - 34 балла (чувствительность 95%, специфичность 95%)
- Умеренная активность (среднетяжелая атака) - 35 - 64 балла (чувствительность 92%, специфичность 94%)
- Высокая активность (тяжелая атака) - более 65 баллов
- Клинически значимый ответ соответствует снижению PUCAI не менее, чем на 20 баллов.

Приложение 3 Индекс PCDAI

Критерии		балл
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0 - 1 раз в день, жидкий без примесей крови	0
	2 - 5 раз в день, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 раз в день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1 - 9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
Рост	Ниже одного центеля	0
	От 1 - 2 центелей	5
	Ниже двух центелей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	нет	0
	одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	> 33	0
	28 - 32	2,5
	< 28	5
Гематокрит (девочки 11 - 18 лет)	> 34	0
	29 - 34	2,5
	< 29	5
Гематокрит	> 35	0

(мальчики 11 - 14 лет)		
	30 - 34	2,5
	< 30	5
Гематокрит (мальчики 15 - 18 лет)	> 37	0
	32 - 36	2,5
	< 32	5
СОЭ (мм/час)	< 20	0
	20 - 50	2,5
	> 50	5
Альбумин (г/дл)	> 3.5	0
	3.1 - 3.4	5
	< 3.0	10

Интерпретация PCDAI:

- < 10: отсутствие активности (ремиссия)
- 11 - 30: легкая или среднетяжелая форма
 - 30 - 100: тяжелая форма
- Клинический ответ на лечение: снижение индекса PCDAI на 15 баллов по сравнению с исходным; суммарный индекс PCDAI < 30 баллов
 - Клиническая ремиссия:
 - PCDAI < 10 баллов
- Утрата ответа на лечение: увеличение PCDAI на 15 баллов или PCDAI > 30 баллов

Приложение 4 Клинико-лабораторный индекс MINI

Критерии	Характеристика	Балл
Стул	0-1- оформленный или жидкий стул, крови нет	0
	< 2- полуоформленный с небольшим количеством крови или 2-5-жидкий стул	4
	сильное кровотечение, или >6 –жидкий стул, или ночная диарея	8
Фекальный кальпротектин, мкг/г	<50	- 3
	50-99.9	0
	100-299.9	5
	300-599.9	7
	600-899.9	9
	>900	12
СОЭ мм/ч и СРБ мг/л	СОЭ <10 и СРБ<5	0
	30>СОЭ>10 или 10>СРБ>5	1
	50>СОЭ >30 или 30>СРБ>10	2
	СОЭ> 50 или СРБ >30	5
ИТОГО		-3-25

Приложение 5 Эндоскопический индекс ЯК(UCEIS)

Оценивается наиболее сильно пораженный участок	Баллы
Сосудистый рисунок: 0-норма 1-пятнистая или размытая 2-полное отсутствие	
Кровотечение: 0-отсутствие 1-небольшие сгустки крови (легко смываются) 2-небольшое количество крови в просвете 3-спонтанное кровотечение даже после отмывания слизистой	
Эрозии и язвы: 0-отсутствие 1-эрозии 2-поверхностные язвы 3-глубокие язвы	
ИТОГО	

Признак	Подвздошная кишка	Правые отделы	Поперечная кишка	Левые отделы	Прямая кишка
Сосудистый рисунок					
Кровотечения					
Эрозии и язвы					

Интерпретация: ремиссия - 0 - 1 баллов, минимальная активность - 2 - 4 балла, умеренная активность - 5 - 6 баллов, 7 - 8 баллов - высокая активность.

Приложение 6 Простой эндоскопический индекс(SES-CD)

Признак/тяжесть	0	1	2	3	У пациента
Размеры язв (см)	нет	Афтозные	Большие,0.5-2см	>2 см	
Их диаметр		Меньше 0.5 см			
Площадь изъязвления (протяженность изъязвленной пов-ти)	0	<10%	10-30%	>30%	
Площадь поражения (протяженность поражения)	0	<50%	50-75%	>75%	
Стеноз	нет	Одиночный, проходим	Множественные, проходимы	Не проходим	
Признак	Подвздошная кишка	Правые отделы	Поперечная кишка	Левые отделы	Прямая кишка
Язвы					
Площадь изъязвления					
Площадь поражения					
Стеноз					

Интерпретация:0-2(1) -ремиссия,3-6 легкая эндоскопическая активность(2),7-15-умеренная(3),>15 - тяжелая(4)

Приложение 7 Гистологический индекс Нэнси

Баллы	Морфология
0	Отсутствие или только умеренное увеличение количества хронических воспалительных клеток
1	Умеренное или сильное увеличение клеток хронического воспаления (лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов) определяется как наличие увеличения количества хронических воспалительных клеток, которое легко заметить
2	Умеренное увеличение нейтрофилов в собственной пластинке или в эпителии
3	Множества скоплений нейтрофилов в собственной пластинке и / или в эпителии
4	Язвы или эрозии, определяемые как потеря крипт толстой кишки , замененных “незрелой” грануляционной тканью (дезорганизованные кровеносные сосуды с экстравазировавшими нейтрофилами) или наличием фибринозного экссудата

Интерпретация: гистологическая ремиссия = 0; гистологический ответ ≤ 1 .

Приложение 8 Гистологический индекс Geboes

Признаки	Морфологические изменения
0.Архитектурные изменения	0. Нет пат изменений 1.Небольшие изменения Легкие/умеренные диффузные или мультифокальные изменения Выраженные диффузные или мультифокальные изменения
1.Хронический воспалительный инфильтрат	1.0. Нет увеличения 2.0. Легкое но локальное ув-е 3.Умеренное увеличение 4.Заметный рост
2А.Эозинофилы в собственной пластинке	2А.0 Нет увеличения 2.0. Легкое но локальное ув-е 3.Умеренное увеличение 4.Заметный рост
2В.Нейтрофилы в собственной пластинке	2В.0 Нет увеличения 2.0. Легкое но локальное ув-е 3.Умеренное увеличение 4.Заметный рост
3.Нейтрофилы в эпителии	3.0.Нет 3.1. <5% разрушено крипт 3.3. <50% разрушено крипт 3.4. >50% разрушено крипт
4.Деструкция крипт	4.0. Нет 4.1.Возможный избыток нейтрофилов в части крипт 4.2 Исчезновение явное крипт 4.3 Разрушение единичных крипт
5.Эрозии и язвы	5.0 Отсутствие эрозий ,язв и грануляций 5.1. Регенерация эпителия+ воспаление в прилегающих тканях 5.2 Возможные очаговые эрозии 5.3 Явные эрозии 5.4 Язвы или грануляционная ткань

Интерпретация: гистологическая ремиссия < 2 , гистологическая активность > 3