

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

На правах рукописи

Ханафина Марина Алексеевна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Камалова Аэлига  
Асхатовна

Казань – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                            | 4  |
| ГЛАВА 1 СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ<br>ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР<br>ЛИТЕРАТУРЫ).....          | 17 |
| 1.1 Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника.....                                               | 17 |
| 1.2 Серологические маркеры воспалительных заболеваний кишечника                                                          |    |
| Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA).....                                                                | 25 |
| Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA).....                                                                   | 27 |
| Антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (РАВ)...                                                | 31 |
| Антитела к бокаловидным клеткам (GAB).....                                                                               | 34 |
| Антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-МАО).....                                                          | 36 |
| Антитела к интегринам $\alpha\beta 6$ (anti- $\alpha\beta 6$ -IgG).....                                                  | 38 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                              | 42 |
| 2.1 Дизайн исследования.....                                                                                             | 42 |
| 2.2 Общая характеристика пациентов.....                                                                                  | 44 |
| 2.3 Методы исследования.....                                                                                             | 47 |
| 2.4 Методы статистической обработки данных.....                                                                          | 50 |
| ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С<br>ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....                      | 52 |
| ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ANCA И ASCA У<br>ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....           | 64 |
| 4.1 Диагностическое и прогностическое значение ANCA и ASCA в дебюте<br>воспалительных заболеваний кишечника у детей..... | 64 |
| 4.2 Клиническое значение динамической оценки ANCA и ASCA.....                                                            | 73 |
| ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ<br>МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ<br>КИШЕЧНИКА.....     | 78 |
| 5.1 Диагностическое значение серологических маркеров.....                                                                | 79 |

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2 Клиническое значение серологических маркеров.....                                                                                                    | 83  |
| 5.2.1 Показатели антител к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-GP2) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....       | 83  |
| 5.2.2 Показатели антител к бокаловидным клеткам (GAB) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....                                             | 88  |
| 5.2.3 Показатели антител к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-МАО-IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.....                    | 89  |
| 5.2.4 Показатели антител к интегрину $\alpha\upsilon\beta 6$ (anti- $\alpha\upsilon\beta 6$ -IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника..... | 93  |
| 5.3 Диагностическое значение сочетанного применения серологических маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника у детей.....                       | 96  |
| ГЛАВА 6 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ.....                                                                                                                          | 99  |
| Клинический случай №1.....                                                                                                                               | 99  |
| Клинический случай №2.....                                                                                                                               | 101 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                                                                          | 105 |
| ВЫВОДЫ.....                                                                                                                                              | 134 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                           | 136 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....                                                                                                              | 138 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....                                                                                                            | 139 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                                   | 141 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....                                                                                                                    | 163 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....                                                                                                                                          | 167 |
| Приложение 1 - Индекс PUCAI.....                                                                                                                         | 167 |
| Приложение 2 - Индекс PCDAI.....                                                                                                                         | 169 |
| Приложение 3 - Эндоскопический индекс ЯК(UCEIS).....                                                                                                     | 172 |
| Приложение 4 - Простой эндоскопический индекс (SES-CD).....                                                                                              | 173 |
| Приложение 5 - Гистологические индексы Nancy и Geboes.....                                                                                               | 174 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические рецидивирующие заболевания, характеризующиеся прогрессирующим течением, высоким риском развития осложнений, инвалидизации и необходимостью хирургического вмешательства. В последние десятилетия отмечается устойчивый рост заболеваемости ВЗК как среди взрослых, так и среди детей, что позволяет рассматривать данную группу заболеваний в качестве значимой глобальной проблемы общественного здравоохранения [51, 76, 130]. ВЗК с ранним дебютом нередко характеризуются более агрессивным течением, быстрым прогрессированием патологического процесса, формированием резистентности к стандартной терапии и неблагоприятным влиянием на физическое развитие, что подчеркивает необходимость своевременной верификации диагноза [41].

Дифференциальная диагностика ВЗК остается сложной задачей, особенно в педиатрической практике и при атипичных формах заболевания [111, 119]. Диагностический процесс нередко затягивается вследствие неспецифичности клинической симптоматики, включая болевой абдоминальный синдром, кровянистую диарею, а также внекишечные проявления, такие как поражение кожи и слизистой оболочки полости рта. Несмотря на наличие хорошо известных клинических, эндоскопических и морфологических критериев, примерно в 20% случаев диагноз остается не верифицирован [15, 43].

В современной педиатрической практике для индукции ремиссии ВЗК широко применяются глюкокортикостероиды, использование которых ассоциировано с развитием значительного спектра серьезных побочных эффектов [52]. Применение биологической терапии в качестве первой линии лечения может быть эффективным, однако отсутствие точных прогностических критериев неблагоприятного течения, особенно при ЯК, существенно ограничивает возможности своевременного отбора пациентов для раннего назначения биологической терапии [21, 22, 42, 52, 100]. В этой связи особую актуальность приобретает поиск дополнительных диагностических маркеров, обладающих высокой прогностической ценностью и позволяющих надежно оценивать риск развития осложнений и необходимость хирургического вмешательства [116, 94, 110]. Стратификация пациентов по риску прогрессирования заболевания имеет ключевое значение для оптимизации и стандартизации терапевтических подходов [100].

Серологические и лабораторные маркеры играют важную роль в диагностике ВЗК, позволяя выявлять пациентов, нуждающихся в углубленном инструментальном обследовании, а также проводить оценку активности воспалительного процесса и мониторинг эффективности терапии [68, 122, 13, 126, 128]. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) считаются основными серологическими маркерами ВЗК, однако, клиническая практика показала их существенные ограничения, связанные с недостаточной чувствительностью и специфичностью [14, 20, 37]. По литературным данным, частота выявления ANCA при ЯК

варьирует от 30% до 80% [63, 101, 113, 137], при БК — от 5% до 40% [96, 106, 65]. ASCA обнаруживают при БК в 40–60% случаев, при ЯК — в 5–15% [96, 106, 113]. Показательно, что данные маркеры присутствуют и в здоровой популяции: ANCA — примерно у 2% здоровых лиц; ASCA — у 3% [30, 47, 49].

Отдельной проблемой является попытка использовать ANCA и ASCA для ведения пациентов с уже установленным диагнозом ВЗК [7, 37, 125, 126]. Проспективные исследования показали, что титры этих антител не коррелируют с эндоскопической активностью заболевания, не изменяются значимо при достижении клинико-эндоскопической ремиссии, не предсказывают ответ на терапию и не обладают прогностической ценностью в отношении риска послеоперационных рецидивов при БК [7, 14, 20, 37]. Таким образом, ни ANCA, ни ASCA не обладают достаточной диагностической точностью для самостоятельного использования ни на этапе первичной диагностики, ни при мониторинге БК или ЯК [20, 63, 125, 137]. Высокая вариабельность чувствительности и специфичности, значительная зона перекрестных результатов между нозологиями и положительные результаты в популяции здоровых лиц делают эти тесты ограниченно информативными в современной гастроэнтерологии [9, 138, 141].

Таким образом, сохраняющийся дефицит высокоинформативных неинвазивных маркеров с доказанной диагностической и прогностической значимостью определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении и обуславливает актуальность настоящего исследования.

### Степень разработанности темы

Диагностическая и прогностическая ценность ANCA и ASCA остается ограниченной, что обусловлено недостаточной чувствительностью и специфичностью, а также отсутствием унифицированных подходов к интерпретации полученных данных. На этом основании можно сделать вывод о необходимости поиска альтернативных неинвазивных маркеров, которые обладали бы большей клинико-диагностической ценностью. Среди подобных маркеров наиболее перспективными являются антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-GP2), к бокаловидным клеткам (GAB), к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-MAA-IgG) и интегрину  $\alpha\nu\beta 6$  (anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG) [13, 77].

По данным литературы, anti-GP2 представляют собой высокоспецифичный серологический маркер болезни Крона [23, 30, 99]. Единичные исследования демонстрируют ассоциации anti-GP2 со стенозирующим и пенетрирующим фенотипами БК у взрослых, глубоким поражением слизистых, локализацией патологического процесса в подвздошной и толстой кишке, а также с необходимостью назначения биологической терапии, что позволяет рассматривать эти антитела как потенциальный прогностический маркер неблагоприятного течения БК [50, 99, 117, 123]. Основная клиническая ценность anti-GP2 заключается в их использовании для дифференциальной диагностики БК с другими заболеваниями кишечника, в том числе в случаях недостаточной информативности ASCA, а также в идентификации пациентов с высоким риском осложнённого течения БК [23, 30, 64]. Комбинированное определение anti-GP2 и

ASCA способствует повышению диагностической чувствительности серологического обследования [73, 99].

GAB рассматриваются как относительно новый биомаркер ВЗК [98, 143]. Иммуноопосредованная деструкция бокаловидных клеток является одним из ключевых патогенетических механизмов развития ЯК, что определяет потенциальную специфичность GAB для ЯК [143]. По современным данным, эти антитела обнаруживаются у 80% взрослых пациентов с ЯК, что существенно превышает частоту обнаружения традиционного серологического маркера ANCA [8, 143]. Согласно данным литературы, наличие GAB ассоциировано с риском тотального поражения толстой кишки и хронического персистирующего течения ЯК [8, 98, 143]. Это имеет важное значение для стратификации пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания и оптимизации терапевтической тактики.

Anti-MAA представляют собой малоизученный новый биомаркер ВЗК [44, 78]. Их ключевая ценность обусловлена патогенетической связью с окислительным стрессом – одним из центральных механизмов повреждения тканей при ВЗК, а также высокой чувствительностью (до 95,8% в педиатрической популяции) в диагностике ЯК [44, 78, 87, 136]. Несмотря на ограничения, связанные с недостаточной специфичностью и отсутствием стандартизованных методик определения, anti-MAA рассматриваются как перспективный кандидат для включения в диагностические панели при подозрении на ВЗК, особенно в случаях, когда традиционные методы не обеспечивают однозначной дифференциальной диагностики ЯК и БК [78, 96, 136].

Anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG представляют собой один из наиболее информативных новых серологических биомаркеров ВЗК [57, 135]. Интегрин- $\alpha\text{v}\beta 6$  - белок, преимущественно экспрессируемый в эпителии толстой кишки и играющий ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера [33, 57, 77]. Интерес к изучению anti- $\alpha\text{v}\beta 6$  обусловлен их высоким диагностическим и прогностическим потенциалом, особенно при ЯК. По литературным данным, чувствительность anti- $\alpha\text{v}\beta 6$  при диагностике ЯК у взрослых достигает 83%, а специфичность - 93% [33, 57, 77, 135]. При использовании пациентов БК в качестве группы сравнения специфичность сохраняется на уровне 81%, что подчеркивает значимость данного маркера для дифференциальной диагностики [31, 33, 91]. Кроме того, выявлена корреляция anti- $\alpha\text{v}\beta 6$  с активностью воспалительного процесса и ассоциация этих антител с более тяжелым фенотипом ЯК среди взрослых пациентов [31, 33]. Совокупность этих характеристик позволяет рассматривать anti- $\alpha\text{v}\beta 6$  как перспективный биомаркер для внедрения в рутинную клиническую практику.

Таким образом, изучение новых серологических маркеров ВЗК является актуальным, поскольку они могут улучшить дифференциальную диагностику ВЗК и расширить возможности прогнозирования течения и исходов заболевания.

#### **Цель исследования:**

Совершенствование дифференциальной диагностики и определение предикторов неблагоприятного течения воспалительных заболеваний кишечника у детей на основе комплексной оценки серологических маркеров.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клиническую значимость серологических маркеров ANCA, ASCA (IgA и IgG), anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\beta$ 6-IgG и их комбинаций в дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита у детей.
2. Оценить особенности серологического профиля ANCA и ASCA (IgA и IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника при динамическом наблюдении в зависимости от стадии заболевания.
3. Определить связь уровней anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\beta$ 6-IgG с клиническими вариантами, активностью и особенностями течения язвенного колита и болезни Крона у детей.
4. Обосновать возможность использования указанных серологических маркеров для прогнозирования неблагоприятного течения ВЗК у детей, включая необходимость эскалации терапии и хирургического вмешательства.

### **Научная новизна**

Впервые у детей с воспалительными заболеваниями кишечника на основе оценки новых серологических маркеров установлены их пороговые значения и показана диагностическая информативность для верификации нозологической формы ВЗК: anti-GP2 0,57 нг/мл: чувствительность (Se) 55,6%, специфичность (Sp) 91,2%; GAB 123,8 нг/мл: Se 61,1%, Sp 91,2%; anti-MAA-IgG 22,8 нг/мл: Se 61,1%, Sp 88,2%; anti- $\alpha\beta$ 6-IgG 39,5 нг/мл: Se 55,6%, Sp 85,3%.

Показано, что комбинированное использование серологических маркеров повышает точность дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни

Крона в дебюте заболевания у детей по сравнению с изолированным определением отдельных антител; наибольшей диагностической ценностью обладают комбинации ASCA-IgA + anti-MAA-IgG + ANCA (Se 83,3%; Sp 100%) и ASCA IgA + ASCA IgG + anti-GP2 + ANCA (Se 88,9%; Sp 100%).

Продемонстрирована клинико-диагностическая значимость отдельных биомаркеров: у детей с ЯК высокие уровни anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG ассоциированы с выраженным ректальным кровотечением, интенсивной абдоминальной болью и умеренной/высокой эндоскопической активностью; повышенные концентрации anti-MAA-IgG — с персистирующей эндоскопической активностью ЯК; у детей с БК наиболее высокие значения anti-GP2 ( $\geq 14,4$  нг/мл и  $\geq 11,1$  нг/мл соответственно) определялись при осложненных формах и умеренной эндоскопической активности БК.

Впервые установлена прогностическая значимость уровней антител anti-MAA-IgG и anti-GP2 в дебюте ВЗК у детей. Определены диагностически значимые пороговые значения: для anti-MAA-IgG ( $> 45,1$  нг/мл) — в отношении риска эскалации терапии до системных глюкокортикостероидов (ГКС) при язвенном колите; для anti-GP2 ( $\geq 10,4$  нг/мл,  $\geq 11,2$  нг/мл и  $\geq 14,4$  нг/мл) — для прогнозирования назначения генно-инженерной биологической терапии, вероятности хирургического вмешательства и развития осложнённых форм при болезни Крона.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработаны и научно обоснованы подходы к использованию комплекса серологических маркеров (ANCA, ASCA IgA/IgG, antiGP2, GAB, antiMAA IgG, anti $\alpha\beta$ 6 IgG) в клинической практике педиатров и детских гастроэнтерологов для повышения точности дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на ранних этапах заболевания.

Предложено применение диагностических комбинаций серологических маркеров (ASCA-IgA+anti-MAA-IgG+ANCA и ASCA IgA+ASCA IgG+ anti-GP2+ANCA) с учётом их высокой чувствительности/специфичности и пороговых значений для оптимизации алгоритмов обследования и ведения детей с подозрением на ВЗК.

Выявлены клинико-эндоскопические взаимосвязи серологических маркеров, что позволяет использовать их для оценки активности и тяжести заболевания.

Определены прогностически значимые пороговые уровни anti-MAA IgG при язвенном колите и anti-GP2 при болезни Крона, позволяющие на этапе дебюта заболевания выделять группы детей высокого риска, требующих ранней эскалации терапии (назначение системных глюкокортикостероидов, биологических препаратов), а также вероятного осложнённого течения болезни Крона, что обеспечивает персонафицированный подход к ведению пациентов.

## **Методология и методы исследования**

Методологическую основу диссертационного исследования составили аналитические и статистические методы, базирующиеся на результатах

отечественных и зарубежных научных работ, посвященных оценке серологических маркеров у детей с ВЗК.

Было проведено лонгитюдное исследование, включающее ретроспективную и проспективную части. Объектом исследования стали 118 пациентов с впервые выявленными ВЗК (n=79 с ЯК, n=39 с БК), госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с июля 2018 по декабрь 2025 гг. Для комплексной оценки состояния пациентов использовались современные лабораторные и инструментальные методы.

Для диагностики ВЗК были оценены общеклинические (входящие в диагностический стандарт) и специальные методы обследования: определение уровней серологических маркеров (anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG) с помощью ELISAKit (тест-системы для твердофазного иммуноферментного анализа).

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

1. Сочетанное определение серологических маркеров (ASCA-IgA+anti-MAA-IgG+ANCA и ASCA IgA+ASCA IgG+ anti-GP2+ANCA) повышает точность дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей по сравнению с изолированным определением отдельных антител.
2. Anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG являются информативными маркерами тяжести язвенного колита у детей: повышение уровня anti-MAA-IgG ассоциировано с распространённым поражением толстой кишки и

необходимостью эскалации терапии, а высокие титры anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG – с выраженной эндоскопической активностью.

3. Anti-GP2 при болезни Крона у детей являются специфичным маркером тяжёлого и осложнённого течения; повышение их уровня связано с риском стенозирующих и пенетрирующих форм и служит предиктором интенсификации лечения, включая раннее назначение генно-инженерной биологической терапии и повышенный риск хирургического вмешательства.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется соответствием дизайна исследования поставленным цели и задачам, достаточным объемом и репрезентативностью выборки, корректностью методик исследования и методов статистической обработки. Основные результаты работы были доложены на конференциях: международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (2024, 2025, 2026), национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (2024, 2025), X Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2024», VI Научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Студеникинские чтения» (2024), XXVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье» (2025), Алмазовский молодежный медицинский форум-2025, XIV Всероссийская (с международным участием) учебно-практическая конференция обучающихся «Производственная практика в медицинском вузе. Расширение

горизонтов» (2025), VI Всероссийский форум врачей общей практики (семейных врачей) (2025), XXVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2026).

### **Личное участие диссертанта в получении научных результатов**

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, сборе материала, анализе полученных данных. Процесс клинических и лабораторных исследований, включая сбор биологического материала (венозная кровь), пробоподготовка и выполнение иммуноферментного анализа, был полностью осуществлён автором лично. 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» Минздрава Республики Татарстан (ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ») и поликлинического отделения №3 ГАУЗ «Детская городская 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 опубликованы 17 печатных работ, из них 5 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.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, описания клинических случаев, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 143 источников (19 отечественных, 124 зарубежных). Работа проиллюстрирована 35 таблицами, 13 рисунками.

# **ГЛАВА 1 СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Современные представления о ВЗК**

ВЗК, включающие болезнь Крона и язвенный колит, относят к хроническим воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии. При болезни Крона может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта - от полости рта до ануса; поражение носит сегментарный и трансмуральный характер. При язвенном колите поражается исключительно толстая кишка, воспаление ограничено слизистой оболочкой и распространяется непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [48]. Заболеваемость ВЗК стремительно растет, особенно в индустриально развитых и развивающихся странах. Недавно проведенные исследования показали значительный рост заболеваемости ВЗК среди детей и увеличение доли случаев ВЗК с очень ранним дебютом [22, 68]. ВЗК характеризуются высокой частотой осложнений, госпитализаций, инвалидизации и хирургического вмешательства [22, 68, 69]. Хроническое течение ВЗК значительно увеличивает риск колоректального рака [4, 11, 24]. Эти факторы способствуют увеличению экономического бремени ВЗК на систему здравоохранения.

Этиология ВЗК в настоящее время до конца не изучена. Ведущей этиопатогенетической теорией является нарушение иммунного ответа на факторы окружающей среды у генетически предрасположенных лиц [22, 52, 75].

Неблагоприятные внешние факторы, изменение состава кишечной микробиоты, инфекционные заболевания провоцируют нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника [12]. Эти изменения приводят к дисбалансу взаимодействия Т-супрессоров и Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров). Т-хелперы дифференцируются в Th1 и Th17 клетки, продуцируют провоспалительные цитокины, что в конечном счете приводит к интенсивному, длительному воспалению и повреждению тканей [67, 68]. Помимо иммунных клеток и провоспалительных медиаторов, в формировании стойкой воспалительной реакции принимают участие активные формы кислорода (АФК) и неиммунные (эпителиальные) клетки [17]. Повреждение слизистого барьера приводит к повышению кишечной проницаемости, гибели эпителиальных клеток, что может индуцировать аутоиммунные реакции: в мезентериальных лимфатических узлах у пациентов с ВЗК регистрируется повышенное содержание активированных В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми людьми [12, 17]. Эксперименты на животных демонстрируют, что потеря иммунной толерантности может играть ключевую роль в возникновении этой группы заболеваний [17]. До конца неясна роль аутоантител в индукции и прогрессировании ВЗК; вероятно, их роль определяется в зависимости от характера антигенных мишеней [17, 41]. В некоторых случаях серологические маркеры (ANCA, ASCA, anti-MAA) могут отражать выраженность патологического процесса, а в других случаях (GAB, PAB, anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ ) могут не только указывать на активность, но и усугублять течение заболевания путем разрушения клеток и межклеточных контактов [17, 41].

Симптомы ВЗК включают кишечные и внекишечные проявления. Среди кишечных чаще выделяют боли в животе, диарею и наличие крови в стуле [52]. Внекишечные проявления встречаются в 24% случаев ВЗК; среди них выделяют поражение кожи, глаз, суставов, гепатобилиарной системы и легких, в редких случаях - поджелудочной железы [3, 67, 69]. Предполагается, что внекишечные проявления возникают в результате перекрестной реакции антиген-специфических иммунных ответов против кишечных антигенов в различных органах и тканях ввиду молекулярного сходства эпитопов [69]. Высокая частота внекишечных проявлений отражает системный характер воспалительной реакции у пациентов с ВЗК, что подтверждает актуальность исследования серологических маркеров.

Ранняя диагностика и адекватная стартовая терапия имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов с ВЗК. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ВЗК является илеоколоноскопия. Однако ее применение в педиатрии ограничено из-за ряда недостатков: инвазивность, необходимость общего обезболивания, лучевая нагрузка [6, 43, 68]. В последние годы также становятся рутинными неинвазивные методы исследования, такие как магнитно-резонансная энтерография, компьютерная томография и ультразвуковое исследование кишечника. Лабораторные исследования помогают выявить пациентов, подлежащих углубленному инструментальному обследованию, провести дифференциальную диагностику, оценить активность заболевания и риск осложнений [122]. Практика показывает, что лабораторное обследование, в том числе определение серологических

маркеров, важно и должно являться частью комплексного ведения пациентов с ВЗК [6, 122].

Определение фекальных биомаркеров – широко изучаемые неинвазивные методы диагностики и мониторинга ВЗК. Наиболее информативным из них считается фекальный кальпротектин (ФК), демонстрирующий высокую диагностическую точность при дифференциальной диагностике ВЗК и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [67]. Среди всех известных неинвазивных маркеров ВЗК ФК лучше отражает воспалительный процесс слизистой оболочки толстой кишки, нежели тонкой [68]. Вместе с тем диагностические возможности ФК остаются ограниченными при оценке заживления слизистой оболочки и прогнозировании ответа на терапию [68, 122].

Основные терапевтические задачи при ВЗК у детей заключаются в индукции и поддержании клинической ремиссии, достижении заживления слизистой оболочки и улучшении качества жизни при минимизации побочных эффектов медикаментозной терапии. Регенерация слизистой оболочки ассоциирована с благоприятными краткосрочными и долгосрочными исходами заболевания и признана ключевой терапевтической целью, необходимой для изменения естественного течения ВЗК [68]. Мониторинг заболевания у детей имеет особое значение в связи с ограниченным окном возможностей для предотвращения задержки роста, развития и полового созревания [52], соответственно, поиск неинвазивных маркеров, с высокой точностью отражающих заживление слизистой оболочки, представляется актуальным.

В лечении ВЗК применяются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), тиопурины и генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ). ГКС являются стартовой терапией при болезни Крона (БК) и широко используются для индукции ремиссии у пациентов с тяжелым течением ЯК, а также при недостаточной эффективности препаратов 5-АСК. Вместе с тем применение ГКС сопряжено с развитием побочных эффектов приблизительно у половины пациентов [15, 22, 93]. Более того, в среднем лишь каждый второй пациент демонстрирует чувствительность к ГКС, тогда как примерно у 20% пациентов отмечается стероидорезистентность, а у 30–40% формируется стероидозависимость [93]. Внедрение ГИБТ существенно изменило терапевтические подходы к ведению ВЗК как у взрослых, так и у детей [52, 68]. Применение биологической терапии в качестве первой линии для индукции ремиссии может быть эффективным, но отсутствие высокоинформативных прогностических критериев неблагоприятного течения, особенно при ЯК, существенно ограничивает возможности своевременного отбора пациентов для раннего начала лечения [22, 52]. Углубленное изучение серологических маркеров ВЗК позволит использовать их в качестве дополнительных критериев прогнозирования течения заболевания и оптимизации терапевтической тактики. Внедрение таких маркеров в клиническую практику обеспечит возможность своевременного выявления пациентов, нуждающихся в раннем интенсифицированном лечении, что позволит избежать побочных эффектов ГКС терапии, предотвратить развитие осложнений заболевания, снизить потребность в хирургическом вмешательстве и минимизировать послеоперационные риски.

## **1.2. Серологические маркеры воспалительных заболеваний кишечника**

Различные биомаркеры ВЗК активно изучаются в течение последних десятилетий. Идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, чувствительным, специфичным и его применение должно быть экономически эффективно [59, 122]. На сегодняшний день маркера, обладающего всеми вышеперечисленными качествами, не существует, и поэтому при ведении пациентов с ВЗК специалисты руководствуются совокупностью клинико-анамнестических данных и результатов доступных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Серологические маркеры, как и другие лабораторные показатели, являются дополнительным инструментом в постановке диагноза ВЗК и определении прогноза заболевания [15, 122]. Включение в диагностический алгоритм дополнительных серологических маркеров могло бы способствовать улучшению ранней диагностики ВЗК, определению фенотипа заболевания и, соответственно, повышению эффективности лечения.

В последние десятилетия активно изучается роль иммунореактивности в формировании и прогрессировании ВЗК. Все большее число исследований демонстрирует, что у пациентов с ВЗК, имеющих высокие титры различных специфических антител, отмечается более высокая вероятность осложненного течения заболевания и повышенный риск хирургического вмешательства по сравнению с пациентами, у которых данные антитела отсутствуют или выявляются в низких титрах [41, 141].

Все известные на сегодня серологические маркеры ВЗК можно разделить на три группы: аутоантитела, антитела к микробным антигенам и антитела к пептидам (таблица 1.2.1) [13, 67, 116, 122, 130]:

Таблица 1.2.1 – Классификация биомаркеров ВЗК

| Классификация | Маркеры                                                                                           |                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Аутоантитела  | Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)                                              |                                                               |
|               | Антитела к бокаловидным клеткам (GAB)                                                             |                                                               |
|               | Антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (anti-GM-CSF)             |                                                               |
|               | Антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочно й железы (РАВ)                           | Anti-GP2 - антитела к гликопротеину 2                         |
|               |                                                                                                   | Anti-MZ GP2 - антитела к основному гликопротеину зимогена GP2 |
|               | Антитела к белкам В и В1, ассоциированным с малыми ядерными рибонуклеопротеинами (Anti-SNRPB)     |                                                               |
|               | Антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (Anti-MAA)                                        |                                                               |
|               | Антитела IgG к интегрину $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ (Anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG) |                                                               |

Продолжение таблицы 1.2.1

| Классификация                  | Маркеры                                                                             |                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Антитела к микробным антигенам | Антигликано-<br>вые антитела                                                        | Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA) |
|                                |                                                                                     | Антихитобиозидные антитела (ACCA)                 |
|                                |                                                                                     | Антиламинарибиозидные антитела (ALCA)             |
|                                |                                                                                     | Антиманнобиозидные антитела (AMCA)                |
|                                |                                                                                     | Антиламинариновые антитела (Anti-L)               |
|                                |                                                                                     | Антихитиновые антитела (Anti-C)                   |
|                                | Антитела к порину С мембраны <i>Escherichia coli</i> (Anti-OmpC)                    |                                                   |
|                                | Антитела к компонентам <i>Pseudomonas fluorescens</i> (Anti-I2)                     |                                                   |
|                                | Антитела к бактериальному флагеллину <i>Clostridium</i> cBir1 (Anti-cBir1)          |                                                   |
|                                | Антитела к <i>Caenorhabditis elegans</i>                                            |                                                   |
|                                | Антитела к <i>Mycobacterium avium</i> subspecies <i>paratuberculosis</i> (Anti-MAP) |                                                   |
| Антитела к пептидам            | Антитела к совокупности множественных антигенных пептидов (Anti-cocktail MAP)       |                                                   |
|                                | Антитела к пептиду TCP (Anti-TCP)                                                   |                                                   |

Выделяют пять потенциальных функций биомаркеров в ведении ВЗК [122]:

1. Дифференциальная диагностика ВЗК и не-ВЗК, болезни Крона и язвенного колита;
2. Прогнозирование ответа на терапию, особенно в дебюте заболевания, до назначения ГИБТ;
3. Мониторинг и оценка эндоскопической и гистологической активности;
4. Альтернатива илеоколоноскопии для оценки заживления слизистой оболочки;

5. Прогнозирование обострения заболевания до появления клинических симптомов.

### **Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)**

ANCA представляют собой группу аутоантител, реагирующих со структурными компонентами цитоплазмы нейтрофилов. При оценке методом непрямой иммунофлуоресценции выделяют два типа маркировки нейтрофилов этими антителами: перинуклеарное окрашивание - такие антитела называют перинуклеарными (pANCA) и цитоплазматическое, характеризующееся диффузной флуоресцентной маркировкой цитоплазмы нейтрофилов - эти антитела называют цитоплазматическими (cANCA). Также выделяют аутоантитела к гранулярным белкам нейтрофилов: к миелопероксидазе (MPO-ANCA) и протеиназе-3 (PR3-ANCA) [34, 48, 58, 59, 80, 85]. Некоторые исследователи относят MPO-ANCA и PR3-ANCA к цитоплазматическим ANCA [85]. pANCA являются общепризнанными серологическими маркерами ЯК; они выявляются у 60-70% больных [41, 67, 85, 116, 127, 141]. cANCA, включая PR3-ANCA и MPO-ANCA, являются известными маркерами ANCA-ассоциированных васкулитов [13, 67, 85].

pANCA являются высокоспецифичными, но низкочувствительными маркерами ЯК [85, 138]. Кроме того, почти у 25% пациентов с БК с левосторонним колитом и с симптомами, сходными с ЯК, обнаруживаются повышенные уровни pANCA [127, 132], что ограничивает возможности pANCA в дифференциальной диагностике ВЗК. Ряд исследований показывают, что PR3-ANCA, наряду с pANCA, также являются перспективными маркерами в

диагностике ЯК [48, 127]. PR3-ANCA выявлялись у пациентов с ЯК в 15–40% случаев, тогда как у пациентов с БК - в 0–10% [58, 62, 127]. По некоторым данным, оценка PR3-ANCA полезна как для диагностики ЯК у детей и взрослых, так и для оценки тяжести и распространенности поражения, и прогнозирования исходов [34, 58, 59, 67, 120].

Титры pANCA изменяются в зависимости от клинической активности заболевания у пациентов с ЯК [9, 48, 80, 134]; это может использоваться для мониторинга течения заболевания и ответа на терапию.

По последним данным, экспрессия ANCA различается в зависимости от пола и возраста пациентов: лица женского пола чаще имеют ANCA-положительный статус, и средний возраст пациентов с положительными титрами выше, чем у пациентов без титров [24].

Большинство исследований подтверждает связь pANCA и локализации поражения: положительный результат pANCA статистически значимо чаще встречается у пациентов с панколитом, чем с левосторонним колитом/проктосигмоидитом [48, 62]. Следует отметить, что в группе пациентов с БК pANCA положительный результат чаще встречается при изолированном поражении толстой кишки, что дополнительно затрудняет дифференциальную диагностику [106, 134].

По некоторым данным, значения pANCA коррелируют с эндоскопической активностью, оценённой по шкале Мейо (MES) [48]; в то же время, ряд других исследований не обнаружили соответствия между титрами pANCA и степенью поражения слизистой оболочки [56]. Эти противоречивые результаты

демонстрируют необходимость поиска более совершенных маркеров для диагностики обострений ЯК, особенно для пациентов с субклинической активностью [56, 127].

Больше, чем у половины пациентов с ЯК с первичным склерозирующим холангитом отмечается рANCA положительный статус [67].

Серопозитивность по рANCA ассоциирована с отсутствием первичного ответа на терапию ГКС [34, 48, 127]. Имеются данные, о снижении уровней рANCA в процессе лечения, однако вопрос о том, какой именно вид терапии оказывает наиболее значимое влияние на динамику данных антител, остается недостаточно изученным [127]. В педиатрических исследованиях рANCA-позитивный статус не продемонстрировал значимой корреляции с необходимостью раннего назначения биологической терапии. Вместе с тем данные о прогностической ценности рANCA остаются противоречивыми. Так, в исследовании Lisai-Goldstein Y. и соавт. (2025) показано, что рANCA является наиболее эффективным предиктором ранней эскалации терапии среди изученных серологических маркеров [42].

Несмотря на многолетний опыт применения, необходимы дальнейшие исследования для понимания потенциальной роли ANCA в диагностике, мониторинге и прогнозировании исходов ВЗК.

### **Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)**

ASCA представляют собой антитела к маннановому белку *S. cerevisiae* и являются высокоспецифичным сывороточным маркером болезни Крона как у

взрослых [141], так и у детей [80, 100]. ASCA эффективно используются для дифференциальной диагностики БК и ЯК, поскольку присутствуют у 70-90% пациентов с БК и 5–10% пациентов с ЯК [13, 48, 67, 127, 134].

ASCA-IgA обнаруживается примерно у 76% пациентов с БК, ASCA-IgG - у 94% [45]. Большинство исследований свидетельствует о том, что ASCA-IgA и ASCA-IgG обладают сопоставимой значимостью для дифференциальной диагностики среди пациентов с ВЗК, однако крупномасштабных исследований, посвященных сравнительной оценке отдельных изотипов ASCA, на сегодняшний день не проводилось [45, 62, 134].

По данным литературы высокие титры ASCA ассоциированы с риском раннего начала заболевания, стенозирующей и пенетрирующей формами заболевания [14, 37, 41, 48, 80, 100, 127]. В то же время, у пациентов с воспалительной формой БК уровни ASCA были статистически значимо ниже, чем у остальных [134]. Осложненные формы БК сопряжены с повышенным риском хирургического вмешательства, соответственно, у ASCA-положительных пациентов выше вероятность оперативного лечения [45, 67, 100, 127].

Подобно ANCA, частота ASCA-положительного статуса увеличивается с возрастом; однако, не было обнаружено статистически значимых различий в распределении по полу: серопозитивность по ASCA встречается одинаково часто как среди мужчин, так и среди женщин [24].

ASCA-положительные пациенты, в отличие от ASCA-отрицательных, с большей вероятностью имели заболевание подвздошной кишки и/или правых отделов толстой кишки [41, 80, 100, 134].

Данные о взаимосвязи ASCA-позитивного статуса с перианальными проявлениями БК носят противоречивый характер. Ряд исследований на взрослых когортах демонстрирует, что у ASCA-позитивных пациентов перианальные поражения выявляются значимо чаще [67, 100, 127]. В педиатрических исследованиях перианальные проявления ассоциировались с более высокими количественными титрами ASCA-IgG, но не с качественной позитивностью по ASCA-IgG или ASCA-IgA [62].

Значения индекса PCDAI выше 150 баллов статистически значимо чаще наблюдалось у ASCA-положительных пациентов с БК [134].

Активно изучается роль ASCA в качестве неинвазивного инструмента для мониторинга заживления слизистой оболочки. Согласно результатам педиатрического исследования, уровни ASCA не продемонстрировали прямой ассоциации с заживлением слизистой оболочки, однако, уровни IgG-ASCA коррелировали с показателями простой эндоскопической шкалы для БК (SES-CD), которая является критерием оценки эндоскопической активности и предиктором заживление слизистой оболочки [37].

В ряде исследований, проведенных на взрослых, показано, что ASCA-положительный статус БК ассоциирован с ранним назначением биологической терапии [79, 100]. Для детей было установлено, что серологический статус ASCA не является предиктором эскалации терапии [21, 37, 42, 45]. Однако единичные исследования описывают, что среди прочих серологических маркеров ASCA является наиболее перспективным прогностическим фактором ранней эскалации терапии у детей с БК [124].

Несмотря на то, что ASCA является более надежным предиктором неблагоприятного течения ВЗК, чем pANCA, они также имеют свои недостатки. Во-первых, экспрессия ASCA достаточно низка у пациентов с изолированной БК толстой кишки [38, 106, 127]. Во-вторых, экспрессия ASCA различается в разных этнических популяциях [29, 37, 38, 79, 115, 127]. В-третьих, 30% пациентов могут менять свой серологический статус ASCA в ходе течения заболевания и в ходе терапии [134]. Очевидно, что pANCA и ASCA в сочетании более полезны в дифференциальной диагностике ВЗК, чем каждый из них в отдельности [26, 48, 80, 88, 127], но низкая чувствительность этих маркеров ограничивает их клиническую ценность.

Имеются ограниченные данные о стабильности сывороточных маркеров при оценке в динамике и влиянии терапии на серологический статус. Ряд исследований показывает, что при терапии препаратами 5-АСК статус ASCA остается стабильным с течением времени, а при лечении ГКС имеется тенденция к снижению титров [37, 134]. Самое продолжительное наблюдение ASCA в динамике, описанное Kim и соавторами, составляет 7 лет; в течение данного периода значения ASCA оставались относительно стабильными [37]. Таким образом, авторы данной работы полагают, что повторная оценка ASCA в динамике не является информативной [37]. Большинство исследований показывает, что статус ASCA не ассоциирован с частотой рецидивов БК у детей [21, 37].

Как pANCA, так и ASCA являются высокоспецифичными маркерами, но их чувствительность относительно низка, поэтому эти тесты являются непригодными для скрининга [26, 62, 67, 127, 132].

### **Антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (РАВ)**

Поджелудочная железа играет весомую роль в формировании и поддержании мукозального иммунитета и кишечного барьера [12, 573]. Гликопротеин 2 (GP2) и ряд пищеварительных ферментов содержатся в зимогенных гранулах, которые продуцируются ацинарными клетками поджелудочной железы [99, 123]. Попадая в кишечник, GP2 экспрессируется на М-клетках и играет важную роль в поддержании барьерной функции кишечного эпителия, иммунного гомеостаза и формировании антиген-специфического иммунного ответа [73]. Было установлено, что GP2 является рецептором для отдельных антигенных компонентов бактериальных клеток (например, фимбрий типа 1 FimH). GP2 адгезирует антигены, которые путем трансцитоза транспортируются к нижележащим дендритным клеткам, что инициирует антиген-специфические мукозальные иммунные ответы [99] (рисунок 1.2.1).

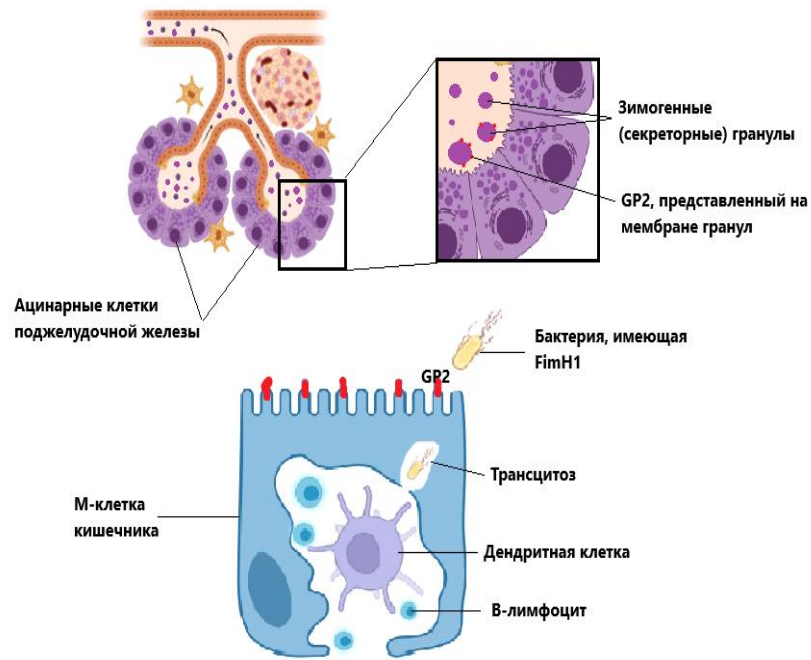


Рисунок 1.2.1 – Роль GP2 в поддержании барьерной функции кишечного эпителия

Гликопротеин 2 (GP2) представляет собой мембранный белок зимогенных (секреторных) гранул поджелудочной железы. Продуцируясь ацинарными клетками, зимогенные гранулы секретируются в кишечник. В полости тонкой кишки из гранул освобождаются ферменты и GP2, который затем локализуется на М-клетках кишечника. GP2 является рецептором для отдельных антигенных компонентов бактериальных клеток (например, фимбрий типа 1 FimH).

GP2 обнаруживается в верхнем слое муцина как в тонкой, так и в толстой кишке, и его экспрессия значительно увеличивается при воспалении кишечника и бактериальной инвазии. Увеличение экспрессии GP2 представляет собой риск индукции аутоантител [99]. Несмотря на то, что антитела к GP2 активно изучаются, данные об их клинико-диагностической ценности остаются

противоречивыми [8, 30, 50, 64, 117]. Имеющиеся исследования показывают, что уровни anti-GP2 в сыворотке крови значительно повышаются у пациентов с БК как у детей, так и у взрослых [8, 30, 50]. По некоторым данным, значения анти-GP2 в сыворотке крови относительно низки у пациентов с БК с поражением толстой кишки [73, 116, 127]. Высокие уровни anti-GP2 часто ассоциированы с осложненными формами БК (стенозирующая или пенетрирующая), ранним дебютом, илеоцекальной локализацией и высокой частотой хирургического вмешательства [30, 50, 117]. По некоторым данным, значения anti-GP2 снижаются у детей с первично диагностированной БК после успешной индукционной терапии [30], соответственно, данные антитела являются перспективным маркером для мониторинга ответа на терапию. В исследованиях на мышах показано, что высокие значения антител к GP2 ассоциированы с большей адгезией жгутиковых микроорганизмов к эпителию кишечника, что может иметь значительный вклад в патогенез ВЗК [82].

Высокие уровни anti-GP2 статистически значимо чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Медиана возраста anti-GP2-положительных пациентов ниже, чем anti-GP2-отрицательных [24].

В некоторых исследованиях отдельно изучалась роль анти-GP2-IgG и анти-GP2-IgA в серологической диагностике ВЗК. Аналогично предыдущим исследованиям, было установлено, что у пациентов с повышенными титрами обоих подтипов имеется тенденция с осложненному течению БК, раннему хирургическому вмешательству [73]. Примечательно, что пациенты со стриктурирующим фенотипом заболевания демонстрируют высокие титры анти-

GP2-IgG, в то время как пациенты с пенетрирующим фенотипом - низкие. Уровень анти-GP2-IgA значительно коррелировал со степенью повреждения слизистой оболочки [73].

Анти-GP2 продемонстрировали стабильность при исследовании в течение длительного периода: только у 5% пациентов с БК изменился серологический статус при оценке в динамике [73].

При оценке анти-GP2 в диагностике ВЗК необходимо учитывать, что они могут обнаруживаться и при других иммуноопосредованных патологиях, таких как целиакия, первичный склерозирующий холангит, холангиокарцинома и идиопатический хронический панкреатит [24, 116, 127].

### **Антитела к бокаловидным клеткам (GAB)**

Бокаловидные клетки выполняют несколько функций; но основные, которые связаны с патофизиологией ВЗК, включают в себя секрецию муцина, поддержание слизистого слоя и антиген-презентацию [83, 143]. Муциновый барьер является первой линией защиты кишечного эпителия от патогенных микроорганизмов [12, 84]. Исследования показывают, что у пациентов с ВЗК, особенно с ЯК, наблюдаются структурные дефекты слизистого слоя как в активной стадии заболевания, так и в ремиссии [27]. Слизь, продуцируемая бокаловидными клетками, непрерывно распределена по всему кишечнику, причем структура слизистого барьера различается в различных отделах: в тонкой кишке она образует один слой, в толстой - более плотный двойной слой [27, 74, 143]. Соответственно, количество бокаловидных клеток значительно увеличивается в

дистальном направлении [74, 84]. Основная задача слизи - защита эпителия от микроорганизмов [27]. Установлено, что комменсальные бактерии потребляют питательные вещества в составе слизи, что препятствует адгезии патогенных микроорганизмов [83, 143]. У пациентов с ВЗК наблюдается истончение слизистого слоя, что потенцирует воспаление [83, 84]. Бокаловидные клетки способны продуцировать провоспалительные цитокины и транспортировать антигены к нижележащим дендритным клеткам, инициируя антиген-специфические иммунные ответы [27, 143]. Нарушение нормального функционирования бокаловидных клеток имеет место в патогенезе ВЗК; снижается секреция муцина и цитокинов, меняется состав слизистого слоя, что приводит к инвазии патогенных микроорганизмов [74]. Нарушение микробиома приводит к воспалению и гибели части бокаловидных клеток, что, в свою очередь, может спровоцировать аутоиммунные реакции [27]. Продукция антител к бокаловидным клеткам может усугублять воспалительный процесс и деструкцию эпителия. Единичные исследования демонстрируют, что GAB чаще обнаруживаются у пациентов с ЖК [8]. Было показано, что GAB обладает большим потенциалом в дифференциальной диагностике ЖК и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [8]. В группе пациентов с БК высокие титры GAB были ассоциированы с терминальным илеитом и повышенной частотой хирургического вмешательства [8]. Существует мало работ, описывающих значимость данного маркера в диагностике ЖК и БК, следовательно, необходимы исследования для определения взаимосвязи GAB с клиническими формами и исходами заболевания.

### **Антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (Anti-МДА)**

Малоновый диальдегид-ацетальдегид (МДА) является продуктом перекисного окисления липидов. Хроническое воспаление связано с образованием активных форм кислорода (АФК), которые являются важными физиологическими сигнальными молекулами [96, 139]. АФК образуются в условиях нормального метаболизма клеток и являются побочным продуктом аэробного гликолиза. К АФК относятся свободные радикалы, которые обладают высокой реакционной активностью ввиду наличия неспаренного электрона [96, 139]. При избыточной продукции свободных радикалов и/или снижении восстановительных реакций происходит чрезмерное накопление АФК в клетках. Это приводит к нарушению проницаемости клеточной мембраны, потенцированию воспалительных реакций, повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), апоптозу и канцерогенезу клеток [54, 96, 103, 139]. Чрезмерное высвобождение АФК в слизистой оболочке кишечника приводит к расширению зоны повреждения, усиливая воспаление, деструкцию эпителиальных клеток и способствует бактериальной инвазии [54, 103]. Это состояние выраженного дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами называется оксидативным (окислительным) стрессом [54, 136, 139].

Липиды, а именно полиненасыщенные жирные кислоты, являются основной мишенью АФК [78, 96]. Одним из основных продуктов перекисного окисления липидов является малоновый диальдегид (МДА) - он представляет собой природный иммунный адъювант, участвующий в развитии аутовоспаления. Установлено, что уровни МДА значительно повышены у пациентов с ВЗК по

сравнению со здоровыми людьми [39, 96]. Исследования также демонстрируют корреляцию высокого уровня МДА, поражений печени и дислипидемии при ВЗК [39]. Несмотря на вышеперечисленные факты, определение МДА в сыворотке крови сопряжено с рядом трудностей [96]. Во-первых, пороговый уровень значительно варьирует в зависимости от метода исследования, во-вторых, значения МДА сильно подвержены суточным колебаниям и чувствительны к физическим нагрузкам [96]. Таким образом, определение МДА в диагностике пациентов с ВЗК является технически сложным и нецелесообразным. В результате цепных реакций МДА распадается с образованием ацетальдегида, который вновь соединяется с МДА и формирует уникальные, высокостабильные аддукты комплекса малонового диальдегида-ацетальдегида (МДА) [78] (рисунок 1.2.2).

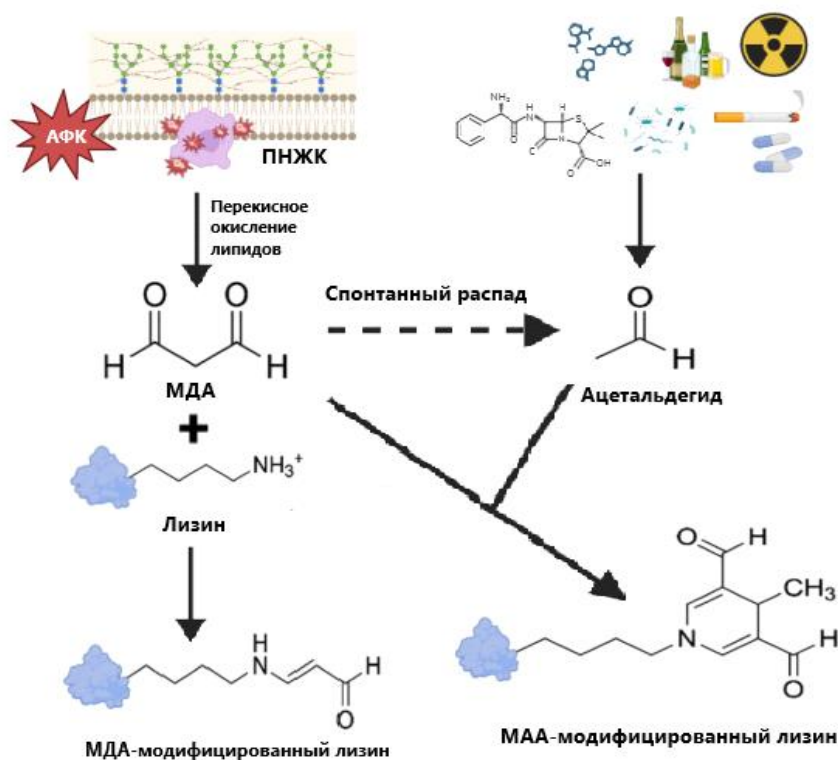


Рисунок 1.2.2 – Схема образования аддуктов МДА и МДА [адаптировано из 84]

МАО может индуцировать провоспалительные и профибротические реакции [44]; исследования на животных показали, что МАО способен генерировать продукцию антител и ответ Т-клеток на белок-носитель, обеспечивая механизм, приводящий к срыву иммунологической толерантности к собственным антигенам, что может привести к аутоиммунным реакциям [78, 86, 87]. По данным литературы, anti-МАО-IgG являются высокоспецифичными для ЯК, что может помочь дифференцировать ЯК и БК (в том числе и БК толстой кишки) [78]. Как у детей с БК, так и у взрослых, из всех подтипов anti-МАО значительно увеличивается фракция IgG, но не IgM и IgA [54]. Значения anti-МАО в исследованиях не коррелировали ни с возрастом, ни с полом пациентов [39, 78]. Уровень антител к МАО повышается также при ревматоидном артрите, алкогольном поражении печени, заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем [39, 44, 90], что необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования.

Таким образом, anti-МАО является малоизученным, но перспективным в плане дифференциальной диагностики маркером при наблюдении за пациентами с ВЗК.

### **Антитела к интегину $\alpha\nu\beta6$**

Интегрины - крупное семейство белковых гетеродимерных рецепторов клеточной поверхности. Всего выделяют 24 различных вида интегринов, различающихся по структуре взаимодействия 18  $\alpha$ - и 8  $\beta$ -субъединиц [32]. Интегрины участвуют в клеточной передаче сигналов, пролиферации, клеточной

адгезии и миграции. Из целого семейства выделяют интегрин  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  - он экспрессируется преимущественно в толстом кишечнике и играет важную роль в поддержании эпителиального барьера [32, 77]. Интегрин  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  связывается с белками внеклеточного матрикса, такими как фибронектин, обеспечивая механическую поддержку и целостность тканей [77, 135] (рисунок 1.2.3).

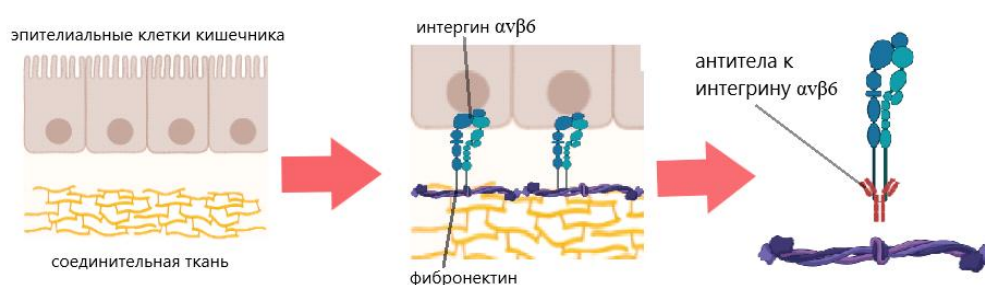


Рисунок 1.2.3 – Ингибирование связывания интегрина  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  с фибронектином аутоантителами

Аутоантитела против интегрина  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  могут иметь важное значение в патогенезе ВЗК: ингибирование антителами связи  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  и фибронектина приводит к нарушению целостности эпителиального барьера и повышению проницаемости стенок кишечника, индуцируя и/или усиливая повреждение слизистой оболочки. Кроме того, исследования демонстрируют высокую продукцию интегрина  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  в ходе эпителизации тканей [77], соответственно, anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  могут препятствовать нормальному заживлению поврежденной слизистой, усугубляя уже имеющееся воспаление и формируя «порочный круг». Тем не менее вопрос, является ли образование антител первичным патогенетическим фактором, или антитела образуются вторично в условиях деструкции эпителиальных клеток, остается открытым.

Последние исследования у взрослых пациентов показали, что сывороточные анти- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG являются перспективными серологическими маркерами ЯК [33, 57, 77, 135]. По данным литературы, чувствительность и специфичность антител к интегрина  $\alpha\nu\beta 6$  у пациентов с ЯК достаточно высоки и составляют 92,0% и 94,8% соответственно [67, 77, 122]. Анти- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG у взрослых пациентов с ЯК отражают как клиническую, так и эндоскопическую тяжесть заболевания [32, 77, 91]. Среди детей с ВЗК подобные исследования не проводились.

Новые биомаркеры могут стать не только эффективным диагностическим инструментом, но и потенциальной терапевтической мишенью. Понимание патогенеза ЯК способствует разработке новых, усовершенствованных методов лечения. Существуют данные, свидетельствующие о положительном эффекте блокировки интегрин  $\alpha\nu\beta 6$ , предотвращающего миграцию лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника [31, 142]. Таким образом, anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG можно потенциально использовать не только при мониторинге активности заболевания, но и определении тактики лечения.

При исследовании кумулятивного влияния антител на течение заболевания было установлено, что у пациентов, имеющих антитела более чем к одному из описанных антигенов, чаще развивалась стенозирующая и/или пенетрирующая форма заболевания, чем у пациентов с антителами только к одному антигену или их отсутствием [100, 128]. В дальнейших исследованиях, вероятно, должен учитываться серологический профиль каждого пациента с помощью комбинации/панели биомаркеров, а не одного отдельного показателя [67, 132].

Таким образом, изучение новых серологических маркеров открывает возможности для создания диагностических и предиктивных моделей для персонализированной оценки течения заболевания.

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнялось на базе кафедры госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Садыкова Д.И.) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период 2023-2026 гг. Набор материала проводился в Государственном автономном учреждении здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (главный врач, заслуженный врач РТ Зиятдинов А.И.) – клинической базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (председатель ЛЭК – д.м.н., профессор Гурылева М.Э.), протокол заседания №10 от 21.11.2023.

### **2.1 Дизайн исследования**

Обсервационное лонгитюдное исследование включало в себя ретроспективную и проспективную части. Общий период наблюдения с учетом ретроспективной части составил 8 лет (2018 - 2026 гг).

В ходе выполнения ретроспективной части исследования были изучены анамнестические и клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов (n=66) с установленным диагнозом «язвенный колит» и «болезнь Крона» с известными значениями ANCA и ASCA IgA и IgG в дебюте заболевания,

госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с июля 2018 по сентябрь 2023 гг.

Для оценки клинико-диагностической ценности новых серологических маркеров были отобраны пациенты, впервые госпитализированные в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» в период с октября 2023 по декабрь 2025 гг. с диагнозом «язвенный колит» и «болезнь Крона» (n=52). В этой группе пациентов были проведены дополнительные методы обследования для определения клинико-диагностической ценности новых серологических маркеров.

Пациенты обеих групп (n=118) вошли в проспективную часть исследования; суммарно проанализировано более семисот истории болезней. Проводилось динамическое наблюдение: проанализированы течение заболевания и получаемая терапия в зависимости от значений серологических маркеров в дебюте ВЗК.

Детальная характеристика дизайна исследования представлена на рисунке 2.1.1.

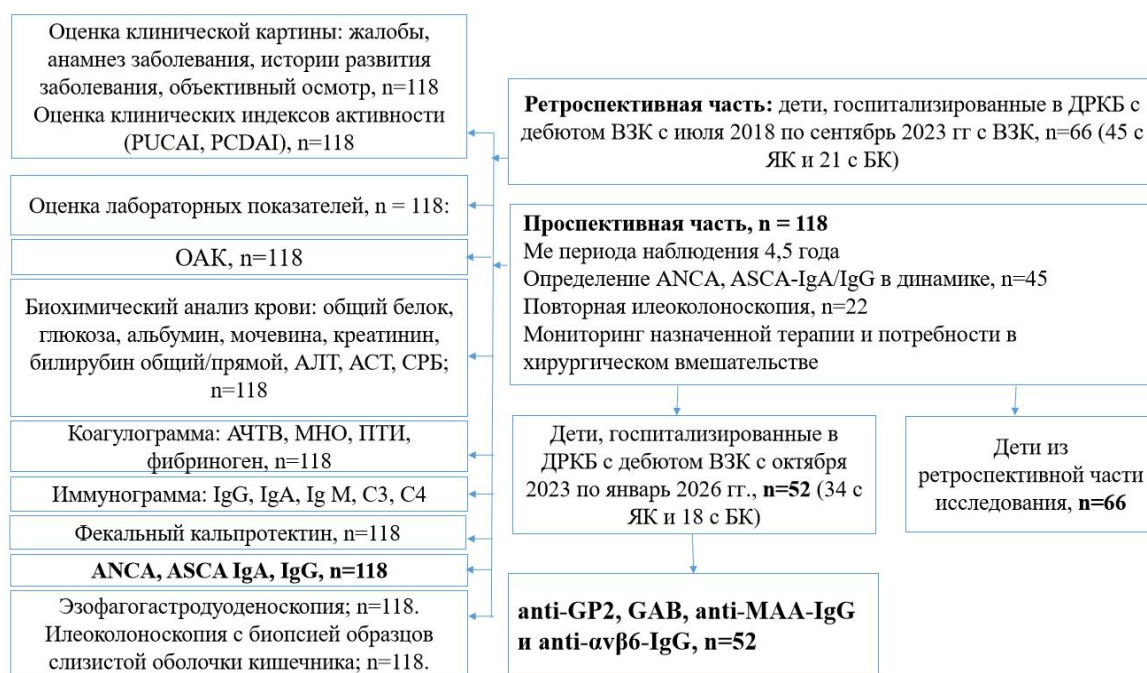


Рисунок 2.1.1 –Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: наличие верифицированного в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [2, 19] диагноза ВЗК; возраст до 18-и лет; известные значения ANCA, ASCA Ig A и Ig G в дебюте заболевания; наличие информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения: острые инфекционные заболевания, тяжелая сопутствующая патология.

## 2.2. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 118 детей с установленными в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [2, 19] диагнозами «язвенный колит» и «болезнь Крона». Формула для расчета необходимого размера выборки (1):

$$n = t^2 \times (I \times q) / \lambda^2 \quad (1)$$

где  $n$  – искомая численность выборки;

$t$  – критерий достоверности (чаще всего равен  $1,96 \approx 2$ );

$I$  – предполагаемая частота событий (35,0%);

$q = (R - I)$ , где  $R$  – используемая размерность показателя  $I$  (100-30).

Распространенность ANCA и ASCA у детей с ВЗК в среднем в совокупности составляет 35%, таким образом, минимальный объем выборки составил 118 человек согласно следующим расчетам:

$\lambda$  – выбранная предельно допустимая ошибка показателя  $I$  (максимально допустимая ошибка составляет не более 25% от величины показателя  $I$ ):

25% от 30, т.е.  $\lambda = (25 \times 35) / 100 = 8,75$ .

$$n = 2^2 \times (35 \times (100 - 35)) / 8,75^2 = 118$$

Учитывая, что распространенность изучаемых серологических маркеров ВЗК достоверно не установлена, расчет выборки для поперечного исследования проводился с помощью онлайн-калькулятора платформы Questionstar 2.1 и минимальный объем исследуемой выборки составил 45 детей. Допустимая погрешность составила 5%, уровень надежности 95%, доля признака в генеральной совокупности в среднем 3,5%.

Таким образом, объем выборки, составляющий 118 пациентов, может считаться достаточным для подсчета статистически значимых различий при сравнении показателей.

Контрольная группа включала в себя 21 условно-здорового ребенка, сопоставимых по полу и возрасту. Не было обнаружено статистически значимых различий в структуре сопутствующей патологии среди пациентов и детей контрольной группы.

Распределение по полу не различалось в зависимости от нозологической формы. Средний возраст на момент исследования был сопоставим во всех исследуемых группах. Контрольная группа была сопоставима с группами пациентов по полу и возрасту (таблица 2.2).

Оценка клинической активности ЯК и БК проводилась в соответствии с педиатрическими индексами активности ЯК – PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index [92] и БК – PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) [91]. Все

пациенты на момент исследования находились в дебюте заболевания и не получали патогенетическое лечение.

Таблица 2.2 – Возрастная и половая структура пациентов, включенных в исследование

| Группа пациентов | Пол     |      |         |      | Возраст на момент исследования | p     |
|------------------|---------|------|---------|------|--------------------------------|-------|
|                  | Мужской |      | Женский |      | Me [IQR]                       |       |
|                  | n       | %    | n       | %    |                                |       |
| ЯК , n =79       | 41      | 51,9 | 38      | 48,1 | 14 [11; 16]                    | >0,05 |
| БК , n =39       | 22      | 56,4 | 17      | 43,6 | 15 [13; 17]                    | >0,05 |
| Контроль, n= 21  | 11      | 52,4 | 10      | 47,6 | 15 [13; 16]                    | >0,05 |

У большинства пациентов с ЯК отмечались панколит и умеренная клиническая активность заболевания (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов с язвенным колитом

| Критерий               | Градации                 | n  | %    |
|------------------------|--------------------------|----|------|
| Клиническая активность | Минимальная              | 27 | 34,2 |
|                        | Умеренная                | 46 | 58,2 |
|                        | Высокая                  | 6  | 7,6  |
| Локализация            | E2 – левосторонний колит | 26 | 32,9 |
|                        | E4 – тотальный колит     | 53 | 67,1 |

Наиболее частой формой поражения при БК являлась воспалительная. Илеоколит был самой распространенной локализацией БК, перианальные проявления встречались у 16 (41%) пациентов (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с болезнью Крона

| Критерий               | Градации             | N  | %    |
|------------------------|----------------------|----|------|
| Клиническая активность | легкая/среднетяжелая | 10 | 25,6 |
|                        | тяжелая              | 29 | 74,4 |

Продолжение таблицы 2.4

| Критерий                | Градации                | N  | %    |
|-------------------------|-------------------------|----|------|
| Локализация             | L1 – терминальный илеит | 11 | 28,2 |
|                         | L3 – илеит и колит      | 28 | 71,8 |
| Перианальные проявления |                         | 16 | 41   |
| Форма                   | B1 - воспалительная     | 26 | 66,7 |
|                         | B2 - стриктурирующая    | 8  | 20,5 |
|                         | B3 - пенетрирующая      | 5  | 12,8 |

Таким образом, все дети находились в клинически активной стадии заболевания. Медиана PUCAI у детей с ЯК составила 40 баллов [30 – 45]; медиана PCDAI у детей с БК составила 35 баллов [29 – 45].

### 2.3 Методы исследования

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ЯК и БК диагноз устанавливается на основании клинико-anamnestических данных, объективного осмотра, результатов оценки лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования [2, 19].

Для оценки клинической активности при БК был использован Педиатрический индекс активности болезни Крона PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index), где <10 баллов соответствует ремиссии заболевания, 11-30 баллов – легкой или среднетяжелой форме, 30-100 - тяжелой форме. Для ЯК использован Педиатрический индекс активности язвенного колита PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), где <10 баллов соответствует ремиссии,

10-34 - минимальной активности (легкая атака), 35-64 - умеренной активности (среднетяжелая атака), > 65 - высокой активности (тяжелая атака).

Лабораторные показатели включали: общеклинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, альбумин, холестерин, мочевины, креатинин, билирубин общий/прямой, С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), коагулограмму (АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген), иммунограмму (IgG, IgM, IgA), бактериологическое и микробиологическое исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (клинико-диагностическая лаборатория ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (заведующий отделением – к.м.н. Солоненко А.П.)). Определение ANCA, ASCA и ФК проводилось на базе лаборатории МЦ «Айболит» (г. Казань) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Инструментальные методы исследования включали: илеоколоноскопию, эзофагогастродуоденоскопию, ступенчатую биопсию слизистой оболочки всех доступных отделов, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и гепатобилиарной системы.

У части пациентов, вошедших в проспективную часть исследования, проводились дополнительные лабораторные исследования, включающие определение титров anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG, anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG в сыворотке крови в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ Казанский ГМУ Минздрава России. Забор биоматериала (венозной крови) у пациентов проводился натощак в вакуумные пробирки с разделительным гелем. Собранный образец венозной крови центрифугировался при 3000 об/мин в течение 15 минут.

Образцы хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  (3 месяца) или  $-80^{\circ}\text{C}$  (6 месяцев). Анализ собранного биоматериала проводился методом конкурентного ИФА ELISA Kit (BlueGene Biotech CO., LTD., Шанхай, Китай) в соответствии с протоколом производителя:

1. Определялись лунки для разведенных стандартов, для бланка (нулевой уровень - контрольная лунка) и для образцов. Приготавливались 7 лунок для стандартов и 1 для бланка. Добавлялось по 100 мкл разведенного стандартного раствора, образцов и бланк в соответствующие лунки.
2. Добавлялось по 50 мкл конъюгата в каждую лунку (кроме контрольной), хорошо перемешивалось. Подготовленные лунки закрывались плёнкой для планшета и инкубировались в течение 1 часа при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ .
3. Микропланшет промывался ручным способом: удалялась инкубационная смесь путем аспирации содержимого лунки в соответствующий контейнер для отходов. Полностью заполнялась каждая лунка промывочным раствором, а затем промывалась с утилизацией в соответствующий контейнер для отходов. Промывание проводилось пять раз. После мытья переверните планшет и осушите.
4. Последовательно добавлялись по 50 мкл субстрата А и 50 мкл субстрата В в каждую лунку, включая контрольную. Планшет накрывался крышкой и инкубировался 15-20 минут при  $37^{\circ}\text{C}$ . (Избегать попадания солнечного света!) (рисунок 2.1).
5. Добавлялось по 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку, включая контрольную.

6. Оптическая плотность (ОП) определялась немедленно при 450 нм с помощью микропланшетного ридера.

При оценке ANCA, ASCA IgA и IgG в качественной их интерпретации уровень ANCA расценивался как положительный при значении  $\geq 1$  ед/мл, уровень ASCA IgA и IgG расценивался как положительный при значении  $\geq 20$  ед/мл.

Для оценки эндоскопической активности при ЯК использовался эндоскопический индекс активности язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)); в случае БК использовалась простая эндоскопическая шкала для болезни Крона (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)): ремиссия – 0-1 баллов, минимальная активность – 2-4 балла, умеренная активность – 5-6 баллов, 7-8 баллов – высокая активность [91, 92].

Гистологическая активность оценивалась согласно индексам Nancy при ЯК (гистологическая ремиссия = 0 баллов; гистологический ответ  $\leq 1$  балла) и БК и индексу Geboes при ЯК (гистологическая ремиссия  $< 2$  баллов, гистологическая активность  $> 3$  баллов) [91, 92].

## **2.4 Методы статистической обработки данных**

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения StatTech 4.5.0 (Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения

количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого соответствовало нормальному, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки связи двух признаков использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых (чувствительность – Se, специфичность – Sp, положительная прогностическая ценность – PPV, отрицательная прогностическая ценность – NPV). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Прогностические модели были построены с применением метода бинарной логистической регрессии.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3 КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

В исследование были включены 118 пациентов (n=79 с ЯК, n=39 с БК). Проведена оценка клинико-анамнестических и лабораторных характеристик, а также результатов инструментального обследования детей с ВЗК. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Возрастная и гендерная характеристика детей с ВЗК в дебюте

| Возраст                            | Язвенный колит, n=79 |      | Болезнь Крона, n=39 |      | p     |
|------------------------------------|----------------------|------|---------------------|------|-------|
|                                    | n                    | %    | n                   | %    |       |
| A1a: 0 - < 10 лет:<br>ранний дебют | 27                   | 34,2 | 4                   | 10,3 | 0,243 |
| 2-6 лет                            | 7                    | 26   | 0                   | 0    | -     |
| 6-10 лет                           | 20                   | 74   | 4                   | 100  | 0,743 |
| A1b: 10 - < 17 лет                 | 52                   | 65,8 | 35                  | 89,7 | 0,421 |
| Пол                                |                      |      |                     |      |       |
| Женский                            | 38                   | 48,1 | 17                  | 43,6 | 0,644 |
| Мужской                            | 41                   | 51,9 | 22                  | 56,4 | 0,582 |

Средний возраст исследуемых составил 15 [12,5; 17] лет: ЯК 14 [9,5; 16] лет, БК 15 лет [12,5; 17]; минимальный возраст – 2 года. В возрастной структуре пациентов преобладали дети старше 10 лет: как в группе ЯК, так и БК (p < 0,001). Примечательно, что в группе БК дети с ранним дебютом (до 10 лет) составили всего 10,3% - 4 человека. Медиана с момента первых клинических проявлений до постановки диагноза составила 4 [2 – 6] месяца для ЯК и 3 [2 – 6] месяца для БК.

В таблице 3.2 представлена подробная характеристика жалоб пациентов в дебюте заболевания.

Таблица 3.2 – Жалобы и клинические проявления ВЗК у детей на момент дебюта

| Жалобы и клинические проявления              | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|----------------------------------------------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                                              | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| <b>Боли в животе:</b>                        |          |      |          |      |                    |
| Острые, спастического характера              | 35       | 44,3 | 13       | 33,3 | 0,108              |
| Тупые, ноющего характера                     | 44       | 55,7 | 26       | 66,7 | 0,254              |
| Отсутствие боли                              | 6        | 7,6  | 11       | 28,2 | 0,287              |
| Умеренная боль (болью можно пренебречь)      | 40       | 50,6 | 16       | 41   | 0,392              |
| Сильная боль                                 | 33       | 41,8 | 12       | 30,8 | 0,366              |
| <b>Локализация болей в животе</b>            |          |      |          |      |                    |
| Боль в эпигастрии                            | 11       | 13,9 | 7        | 17,9 | 0,436              |
| Боль в левой подвздошной области             | 35       | 44,3 | 7        | 17,9 | <b>0,016</b>       |
| Боль в гипогастрии                           | 15       | 19   | 7        | 17,9 | 0,657              |
| Боль в мезогастрии                           | 18       | 22,8 | 9        | 23,1 | 0,798              |
| Боль в правой подвздошной области            | 0        | 0    | 9        | 23,1 | -                  |
| <b>Характеристики стула:</b>                 |          |      |          |      |                    |
| Оформленный стул без патологических примесей | 1        | 1,3  | 18       | 46,2 | <b>&lt;0,001</b>   |
| Диарея                                       | 30       | 38   | 4        | 10,3 | 0,129              |
| Диарея с примесью крови                      | 24       | 30,4 | 10       | 25,6 | 0,721              |
| Оформленный стул с примесью крови            | 23       | 29,1 | 5        | 12,8 | 0,253              |
| Запоры                                       | 1        | 1,3  | 2        | 5,1  | 0,650              |
| <b>Другие проявления:</b>                    |          |      |          |      |                    |
| Снижение массы тела                          | 30       | 30,8 | 19       | 48,7 | 0,546              |
| Тенезмы                                      | 12       | 15,1 | 2        | 5,1  | 0,285              |
| Ночные дефекации                             | 11       | 13,9 | 1        | 2,6  | 0,219              |
| Лихорадка                                    | 6        | 7,6  | 4        | 10,3 | 0,673              |
| Гноетечение из свища                         | 0        | 0    | 3        | 7,7  | -                  |

Анализ данных таблицы 3.2 демонстрирует различия клинических проявлений у детей с ЯК и БК. Пациенты с ЯК значимо чаще предъявляли жалобы на боли в левой подвздошной области. У детей с БК чаще отмечался

оформленный стул без патологических примесей, при этом боли в правой подвздошной области регистрировались исключительно в данной группе. По остальным клиническим характеристикам статистически значимых различий выявлено не было, что подчеркивает необходимость применения дополнительных диагностических критериев для дифференциальной диагностики данных нозологий.

Анализ сопутствующей патологии у детей с ЯК и БК не выявил статистически значимых различий (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сопутствующая патология у детей с ВЗК

| Сопутствующая патология                               | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | $p^{\text{ЯК-БК}}$ |
|-------------------------------------------------------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                                                       | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| Нет                                                   | 21       | 26,6 | 11       | 28,2 | 0,675              |
| Патология ЖКТ                                         | 43       | 54,4 | 23       | 59   | 0,734              |
| Патология костно-суставной системы                    | 6        | 7,6  | 0        | 0    | -                  |
| Гематологическая патология                            | 1        | 1,3  | 1        | 2,6  | 0,643              |
| Нефрологическая/урологическая патология               | 0        | 0    | 1        | 2,6  | -                  |
| Эндокринологическая патология                         | 2        | 2,5  | 1        | 2,6  | 0,782              |
| Сочетание патологии ЖКТ и эндокринологической системы | 4        | 5,1  | 0        | 0    | -                  |
| Сочетание патологии ЖКТ и нефрологической системы     | 2        | 2,5  | 2        | 5,1  | 0,671              |

Другая патология ЖКТ включала: хронические гастриты/гастродуодениты, рефлюкс-эзофагиты, дисфункции билиарного тракта, функциональные запоры, целиакия; среди патологии костно-суставной системы: плоско-вальгусная установка стоп, нарушение осанки, остеомиелит бедренной кости (1 ребенок); среди гематологической патологии: геморрагический васкулит, лейкопения; среди эндокринологической патологии: сахарный диабет I типа, задержка полового

созревания/преждевременное половое созревание; среди нефрологической/урологической патологии: гипоспадия, дисметаболическая нефропатия.

Внекишечные проявления встречались практически с одинаковой частотой в обеих группах (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Внекишечные проявления у детей с ВЗК

| Показатели                                            | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|-------------------------------------------------------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                                                       | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| Все внекишечные проявления                            | 14       | 17,7 | 11       | 28,2 | 0,233              |
| Аутоимунный гепатит/первичный склерозирующий холангит | 10       | 71,4 | 1        | 9,2  | <b>0,049</b>       |
| Стоматит                                              | 0        | 0    | 3        | 27,2 | -                  |
| Поражение кожи и поражение суставов                   | 0        | 0    | 3        | 27,2 | -                  |
| Поражение суставов                                    | 2        | 14,3 | 4        | 36,4 | 0,076              |
| Поражение печени и поражение суставов                 | 2        | 14,3 | 0        | 0    | -                  |

Поражение печени в виде аутоимунного гепатита и первичного склерозирующего холангита ожидаемо чаще встречалось в группе ЯК, что обусловлено тесной патогенетической связью между ЯК и сопутствующим поражением печени. Стоматит, сочетанное поражение кожи и суставов наблюдались только у пациентов с БК, а сочетанное поражение печени и суставов - у детей с ЯК.

Были проанализированы антропометрические характеристики пациентов (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Антропометрические характеристики детей с ВЗК

| Показатели              | Уровень физического развития | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|-------------------------|------------------------------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                         |                              | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| z-score рост к возрасту | Задержка роста               | 9        | 11,4 | 11       | 28,2 | <b>0,033</b>       |
|                         | Норма                        | 70       | 88,6 | 28       | 71,8 |                    |
| z- score ИМТ к возрасту | Тяжелая БЭН                  | 3        | 3,8  | 5        | 12,8 | 0,673              |
|                         | Умеренная БЭН                | 6        | 7,6  | 8        | 20,5 | 0,293              |
|                         | Легкая БЭН                   | 20       | 25,3 | 6        | 15,4 | <b>0,035</b>       |
|                         | Норма                        | 29       | 36,7 | 19       | 48,7 | 0,476              |

Сокращение: БЭН – белково-энергетическая недостаточность

Дети с БК чаще имели задержку роста. Легкая степень БЭН чаще встречалась у детей с ЯК по сравнению с БК. Различия в уровне физического развития подчеркивают важность оценки нутритивного статуса у детей в дебюте ВЗК.

Не было обнаружено статистически значимых различий отклонений показателей клинического анализа крови у детей двух групп в дебюте заболевания (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Структура показателей клинического анализа крови детей с дебютом ВЗК

| Критерий   | Градации  | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|------------|-----------|----------|------|----------|------|--------------------|
|            |           | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| СОЭ        | Повышение | 46       | 58,2 | 30       | 76,9 | 0,126              |
|            | Снижение  | 1        | 1,3  | 0        | 0    | -                  |
|            | Норма     | 32       | 40,5 | 9        | 23,1 | 0,392              |
| Лейкоциты  | Повышение | 25       | 31,6 | 14       | 35,9 | 0,617              |
|            | Снижение  | 5        | 6,3  | 4        | 10,3 | 0,563              |
|            | Норма     | 49       | 62   | 21       | 53,8 | 0,724              |
| Тромбоциты | Повышение | 34       | 43   | 24       | 61,5 | 0,065              |
|            | Снижение  | 6        | 7,6  | 0        | 0    | -                  |
|            | Норма     | 39       | 49,4 | 15       | 38,5 | 0,491              |

Продолжение таблицы 3.6

| Критерий   | Градации  | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | $p^{\text{ЯК-БК}}$ |
|------------|-----------|----------|------|----------|------|--------------------|
|            |           | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| Гемоглобин | Повышение | 11       | 13,9 | 3        | 7,7  | 0,359              |
|            | Снижение  | 35       | 44,3 | 17       | 43,6 | 0,565              |
|            | Норма     | 33       | 41,8 | 19       | 48,7 | 0,692              |
| Эритроциты | Повышение | 3        | 3,8  | 1        | 2,6  | 0,471              |
|            | Снижение  | 17       | 21,5 | 5        | 12,8 | 0,612              |
|            | Норма     | 59       | 74,7 | 33       | 84,6 | 0,398              |
| Лимфоциты  | Повышение | 20       | 25,3 | 7        | 18   | 0,682              |
|            | Снижение  | 8        | 10,1 | 11       | 28,2 | 0,371              |
|            | Норма     | 51       | 64,6 | 21       | 53,8 | 0,384              |
| Моноциты   | Повышение | 36       | 45,6 | 12       | 30,8 | 0,271              |
|            | Снижение  | 2        | 2,5  | 3        | 7,7  | 0,342              |
|            | Норма     | 41       | 51,9 | 24       | 61,5 | 0,481              |
| Нейтрофилы | Повышение | 25       | 31,7 | 7        | 18   | 0,341              |
|            | Снижение  | 7        | 8,7  | 11       | 28,2 | 0,279              |
|            | Норма     | 47       | 59,6 | 21       | 53,8 | 0,672              |

Из таблицы 3.6 видно, что снижение гемоглобина наблюдалось практически у половины детей с ЯК (44,3%) и БК (43,6%); у большинства детей в обеих группах регистрировалось повышение СОЭ.

Анализ показателей биохимического анализа крови выявил, что у пациентов с БК чаще обнаруживали повышение СРБ и снижение альбумина (таблица 3.7).

Повышение СРБ связано с выраженностью и активностью воспалительного процесса, а гипоальбуминемия - с синдромом мальабсорбции и высокой активностью у пациентов с БК. Синдром цитолиза чаще встречался у детей с ЯК, что связано с большей частотой поражения печени, как внекишечного проявления, в данной группе пациентов. При проведении корреляционного анализа были установлены взаимосвязи между значениями шкалы PUCAI и уровнями лейкоцитов ( $p = 0,342$ ,  $p = 0,002$ ), эритроцитов ( $p = -0,383$ ,  $p < 0,001$ ), гемоглобина

( $\rho = -0,418$ ,  $p < 0,001$ ), СОЭ ( $\rho = 0,362$ ,  $p = 0,001$ ), СРБ ( $\rho = 0,337$ ,  $p = 0,003$ ), общего белка ( $\rho = -0,413$ ,  $p < 0,001$ ) и альбумина ( $\rho = -0,472$ ,  $p < 0,001$ ) у детей с ЯК. Также выявлена умеренной тесноты прямая связь между значениями шкалы PCDAI и уровнями СРБ у детей с БК ( $\rho = 0,433$ ,  $p = 0,006$ ).

Таблица 3.7 – Показатели биохимического анализа крови детей с ВЗК

| Показатели                | Градации  | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | $p^{\text{ЯК-БК}}$ |
|---------------------------|-----------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                           |           | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| СРБ, мг/дл                | Повышение | 5        | 6,3  | 9        | 23,1 | <b>0,009</b>       |
|                           | Норма     | 74       | 93,7 | 30       | 76,9 |                    |
| Альбумин, г/л             | Снижение  | 12       | 15,2 | 14       | 35,9 | <b>0,019</b>       |
|                           | Норма     | 67       | 84,8 | 25       | 64,1 |                    |
| Глюкоза, ммоль/л          | Повышение | 8        | 10,1 | 4        | 10,3 | 0,643              |
|                           | Снижение  | 4        | 5,1  | 2        | 5,1  | 0,683              |
|                           | Норма     | 67       | 84,8 | 33       | 84,6 | 0,582              |
| Общий белок, г/л          | Повышение | 14       | 17,7 | 2        | 5,1  | 0,170              |
|                           | Снижение  | 10       | 12,7 | 6        | 15,4 | 0,632              |
|                           | Норма     | 55       | 69,9 | 31       | 79,5 | 0,329              |
| Билирубин общий, мкмоль/л | Повышение | 2        | 2,5  | 0        | 0    | 0,485              |
|                           | Норма     | 77       | 97,5 | 39       | 100  |                    |
| АЛТ, Ед/л                 | Повышение | 15       | 19   | 1        | 2,6  | <b>0,019</b>       |
|                           | Норма     | 64       | 81   | 38       | 97,4 |                    |
| АСТ, Ед/л                 | Повышение | 15       | 19   | 0        | 0    | <b>0,002</b>       |
|                           | Норма     | 64       | 81   | 39       | 100  |                    |
| Мочевина, ммоль/л         | Снижение  | 17       | 21,5 | 7        | 17,9 | 0,694              |
|                           | Норма     | 62       | 78,5 | 32       | 82,1 |                    |
| Креатинин, мкмоль/л       | Снижение  | 7        | 8,9  | 3        | 7,7  | 0,463              |
|                           | Норма     | 72       | 91,1 | 36       | 92,3 |                    |

Анализ коагулограммы не выявил статистически значимых различий между детьми с ЯК и БК (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Показатели коагулограммы у детей с ВЗК

| Показатели                    | Градации  | ЯК, n=79 |      |      | БК, n=39 |       | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|-------------------------------|-----------|----------|------|------|----------|-------|--------------------|
|                               |           | абс.     | %    | абс. |          |       |                    |
| Протромбиново<br>е время, сек | Повышение | 6        | 7,6  | 6    | 15,4     | 0,426 |                    |
|                               | Снижение  | 9        | 11,4 | 12   | 30,8     | 0,538 |                    |
|                               | Норма     | 64       | 81   | 21   | 53,8     | 0,253 |                    |
| ПТИ, %                        | Повышение | 6        | 7,6  | 2    | 5,1      | 0,764 |                    |
|                               | Снижение  | 12       | 15,2 | 6    | 15,4     | 0,846 |                    |
|                               | Норма     | 61       | 77,2 | 31   | 79,5     | 0,673 |                    |
| МНО                           | Повышение | 10       | 12,7 | 4    | 10,3     | 0,582 |                    |
|                               | Снижение  | 3        | 3,8  | 0    | -        | -     |                    |
|                               | Норма     | 66       | 83,5 | 33   | 89,7     | 0,724 |                    |
| Фибриноген,<br>г/л            | Повышение | 10       | 12,7 | 10   | 25,6     | 0,092 |                    |
|                               | Снижение  | 2        | 2,6  | 1    | 2,6      | 0,749 |                    |
|                               | Норма     | 67       | 84,7 | 28   | 71,8     | 0,421 |                    |
| АЧТВ, сек                     | Повышение | 12       | 15,2 | 5    | 12,9     | 0,759 |                    |
|                               | Снижение  | 2        | 2,6  | 10   | 25,6     | 0,081 |                    |
|                               | Норма     | 65       | 82,2 | 24   | 61,5     | 0,361 |                    |

У пациентов с БК чаще, чем при ЯК, регистрировались низкие уровни IgA в сыворотке крови (таблица 3.9).

Низкий уровень IgA в сыворотке крови у пациентов с БК может быть обусловлен локальным дефектом мукозального иммунитета слизистой оболочки кишечника, что потенцирует и/или усугубляет выраженность воспалительного процесса.

Таблица 3.9 – Показатели иммунограммы у детей с ВЗК

| Показатели                          | Градации  | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|-------------------------------------|-----------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                                     |           | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| IgA, г/л                            | Повышение | 4        | 5,1  | 2        | 5,1  | 0,821              |
|                                     | Снижение  | 1        | 1,3  | 6        | 15,4 | <b>0,009</b>       |
|                                     | Норма     | 74       | 93,7 | 31       | 79,5 | 0,352              |
| IgG, г/л                            | Повышение | 12       | 15,2 | 4        | 10,3 | 0,273              |
|                                     | Снижение  | 0        | -    | 4        | 10,3 | -                  |
|                                     | Норма     | 67       | 84,8 | 31       | 79,5 | 0,381              |
| IgM, г/л                            | Повышение | 7        | 8,9  | 0        | 0    | -                  |
|                                     | Снижение  | 0        | 0    | 1        | 2,6  | -                  |
|                                     | Норма     | 72       | 91,1 | 38       | 97,4 | 0,091              |
| С3-компонент<br>комплемента,<br>г/л | Повышение | 12       | 15,2 | 6        | 15,4 | 0,746              |
|                                     | Снижение  | 3        | 3,8  | 0        | -    | -                  |
|                                     | Норма     | 64       | 81   | 33       | 84,6 | 0,638              |
| С4-компонент<br>комплемента,<br>г/л | Повышение | 9        | 11,4 | 7        | 17,9 | 0,462              |
|                                     | Снижение  | 2        | 2,5  | 4        | 10,3 | 0,193              |
|                                     | Норма     | 68       | 86,1 | 28       | 71,8 | 0,376              |

Практически у всех детей в дебюте ВЗК отмечались повышенные значения фекального кальпротектина (выше 50 мкг/г) (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Значения фекального кальпротектина у детей с ВЗК

| Показатели                        | Градации  | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|-----------------------------------|-----------|----------|------|----------|------|--------------------|
|                                   |           | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| Фекальный<br>кальпротектин, мкг/г | Повышение | 77       | 97,5 | 37       | 94,9 | 0,352              |
|                                   | Норма     | 2        | 2,5  | 2        | 5,1  |                    |

ФК отражает степень нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника и является высокочувствительным, но низкоспецифичным маркером ВЗК [93]. Среднее значение ФК у детей с ЯК составило 120 мкг/г [103,5 – 138,5], у детей с БК - 124 мкг/г [107 – 140,5],  $p=0,559$ .

Структура эндоскопической активности ЯК и БК по шкалам UCEIS и SES-CD соответственно представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Эндоскопическая активность у детей с ВЗК

| Показатели                                          | Градации    | абс. | %    |
|-----------------------------------------------------|-------------|------|------|
| Эндоскопическая активность ЯК по шкале UCEIS, n=79  | Минимальная | 45   | 57   |
|                                                     | Умеренная   | 23   | 29,1 |
|                                                     | Высокая     | 11   | 13,9 |
| Эндоскопическая активность БК по шкале SES-CD, n=39 | Легкая      | 17   | 45,9 |
|                                                     | Умеренная   | 19   | 51,4 |
|                                                     | Тяжелая     | 1    | 2,7  |

Более половины детей с ЯК имели минимальную, а с БК - умеренную эндоскопическую активность (см. таблицу 3.11).

Дети после верификации диагноза ЯК статистически значимо чаще получали препараты 5 - аминосалициловой кислоты (5-АСК) в дебюте заболевания, чем дети с БК. В тоже время, дети с БК чаще нуждались в назначении ГКС и ГИБТ (адалимумаб, ведолизумаб, инфликсимаб) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Получаемая терапия у детей с ВЗК в дебюте заболевания

| Получаемая терапия | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p як-бк          |
|--------------------|----------|------|----------|------|------------------|
|                    | n        | %    | n        | %    |                  |
| Препараты 5- АСК:  | 76       | 96,2 | 10       | 3,9  | <b>&lt;0,001</b> |
| per os             | 30       | 38   | 2        | 20   | <b>0,007</b>     |
| per os +per rectum | 46       | 62   | 8        | 80   |                  |
| ГКС:               | 3        | 3,8  | 22       | 57,9 | <b>&lt;0,001</b> |
| per os             | 0        | -    | 12       | 54,5 | <b>0,012</b>     |
| парентерально      | 3        | 100  | 10       | 45,5 |                  |
| ГИБТ               | 0        | 0    | 7        | 17,9 | -                |

Таким образом, большинство пациентов с дебютом ВЗК в нашем исследовании были старше 10 лет. Самым распространенным клиническим симптомом оказались боли в животе; при ЯК они чаще были локализованы в левой подвздошной области. Нарушение стула (диарея/ диарея с примесью крови) чаще отмечали дети с ЯК, чем с БК. Внекишечные проявления в виде поражения печени статистически чаще встречались в группе ЯК. Структура сопутствующей патологии не различалась в зависимости от нозологии.

Анализ антропометрических данных показал, что дети с БК чаще страдали задержкой роста. Лабораторное обследование выявило следующие результаты: у большинства детей с ВЗК отмечались повышение СОЭ и снижение гемоглобина - изменения считаются характерными для данных пациентов ввиду хронической кровопотери и воспаления. У пациентов с БК чаще фиксировалось повышение уровня СРБ и снижение альбумина, что отражает тяжесть патологического процесса и синдрома мальабсорбции.

Все дети находились в клинически и эндоскопически активной стадии ВЗК. Препараты 5-АСК чаще назначались детям с дебютом ЯК, а глюкокортикостероиды, азатиоприн и биологические препараты - детям с БК, что согласуется с текущими протоколами ведения данных групп пациентов.

## ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ANCA И ASCA У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

### 4.1 Диагностическое и прогностическое значение ANCA и ASCA в дебюте воспалительных заболеваний кишечника у детей

Положительные уровни ANCA ( $\geq 1$  ед/мл) ожидаемо чаще встречались у пациентов с ЯК, в то время как ASCA-IgA/IgG ( $\geq 20$  ед/мл) - у детей с БК (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Показатели ANCA и ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови детей с ВЗК

| Показатель | Градации     | ЯК, n=79 |      | БК, n=39 |      | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|------------|--------------|----------|------|----------|------|--------------------|
|            |              | абс.     | %    | абс.     | %    |                    |
| ANCA       | Положительно | 44       | 55,7 | 3        | 7,7  | < 0,001            |
|            | Отрицательно | 35       | 44,3 | 36       | 92,3 | < 0,001            |
| ASCA-IgA   | Положительно | 13       | 16,5 | 30       | 76,9 | < 0,001            |
|            | Отрицательно | 66       | 83,5 | 9        | 23,1 | < 0,001            |
| ASCA-IgG   | Положительно | 7        | 8,9  | 24       | 62   | < 0,001            |
|            | Отрицательно | 72       | 91,1 | 15       | 38   | < 0,001            |

При сравнении средних показателей данных маркеров было установлено, что более высокие титры ANCA выявлялись у детей с ЯК по сравнению с БК, а ASCA- IgA/ IgG - у детей с БК по сравнению с ЯК (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Средние уровни ANCA и ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови у пациентов с ВЗК

| Показатель             | ЯК, n=79        | БК, n=39        | p <sup>ЯК-БК</sup> |
|------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| ANCA, Ме [Q1 - Q3]     | 1,2 [0,4 – 2,2] | 0,3 [0,2 – 0,7] | < 0,001            |
| ASCA-IgA, Ме [Q1 - Q3] | 6 [4– 11]       | 44 [23,5 – 84]  | < 0,001            |
| ASCA-IgG, Ме [Q1 - Q3] | 6 [4 – 10]      | 44 [13,5 – 71]  | < 0,001            |

Были установлены пороговые значения ANCA и ASCA- IgA/ IgG для дифференциальной диагностики ЯК и БК, при которых достигаются наивысшие чувствительность и специфичность (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 – Диагностические параметры ANCA и ASCA-IgA/ IgG у детей с ВЗК

| Показатель | ЯК и БК                  |       |       |                       |
|------------|--------------------------|-------|-------|-----------------------|
|            | Пороговый уровень, ед/мл | Se, % | Sp, % | AUC (95% ДИ)          |
| ANCA       | 0,5                      | 51,3  | 77,2  | 0,772 (0,688 – 0,856) |
| ASCA-IgA   | 9,5                      | 69,2  | 91,1  | 0,818 (0,729 – 0,906) |
| ASCA-IgG   | 10,2                     | 65,4  | 93,7  | 0,870 (0,793 – 0,946) |

Таким образом, полученные результаты указывают на недостаточную чувствительность традиционных серологических маркеров для верификации форм ВЗК.

Не было обнаружено значимых различий в распределении пациентов по полу в зависимости от значений ANCA и ASCA-IgG. Титры ASCA-IgA были значительно выше у мальчиков, чем у девочек в группе ЯК ( $p = 0,022$ ) и ВЗК ( $p = 0,042$ ) в целом (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 – Средние уровни ANCA и ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов с ВЗК

| Группа пациентов | Пол           | ANCA, Ме [Q1 - Q3] | ASCA-IgA, Ме [Q1 - Q3] | ASCA-IgG, Ме [Q1 - Q3] |
|------------------|---------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| ВЗК              | Женский, n=55 | 0,8                | 0,3 – 1,3              | 55                     |
|                  | Мужской, n=63 | 0,9                | 0,3 – 1,8              | 63                     |
| ЯК               | Женский, n=38 | 0,9                | 0,4 – 1,48             | 38                     |
|                  | Мужской, n=41 | 1,2                | 0,6 – 4,2              | 41                     |
| БК               | Женский, n=17 | 0,3                | 0,2 – 0,8              | 17                     |
|                  | Мужской, n=22 | 0,4                | 0,2 – 0,7              | 22                     |

У детей с распространенным/тотальным колитом отмечались более высокие титры ANCA (Me 1,4 ед/л [0,8 – 3], n=53), чем у детей с левосторонним колитом/проктитом (Me ед/л 0,6 [0,3 – 1], n=26) при ЯК. Тотальное поражение кишечника выявлялось при уровне ANCA выше 1,0 ед/мл с Se 71,7% и Sp 73,1% (AUC = 0,701; 95% ДИ: 0,585 – 0,818, p = 0,004).

Титры ANCA и ASCA-IgA ожидаемо были выше у детей с ЯК и БК с высокой клинической активностью, соответственно, чем у детей с легким течением заболевания (таблица 4.1.5).

Таблица 4.1.5 – Средние уровни ANCA и ASCA-IgA в сыворотке крови детей с БК и ЯК в зависимости от клинической активности

| Критерий                                 | Средние показатели антител |                                 |    | p     |
|------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----|-------|
| Клиническая активность ЯК по шкале PUCAI | ANCA, ед/мл                |                                 |    |       |
|                                          | Me                         | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Легкая                                   | 0,7                        | 0,3 – 1,1                       | 25 | 0,030 |
| Умеренная/тяжелая                        | 1,3                        | 0,8 – 2,3                       | 54 |       |
| Клиническая активность БК по шкале PCDAI | ASCA-IgA, ед/мл            |                                 |    | p     |
|                                          | Me                         | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Легкая/среднетяжелая                     | 20,5                       | 6,5 – 45,5                      | 10 | 0,049 |
| Тяжелая                                  | 46                         | 34 – 98                         | 29 |       |

Умеренная/тяжелая клиническая активность ЯК прогнозировалась при показателях ANCA  $\geq 1,2$  ед/мл при Se 63% и Sp 76%. Данная связь подтверждается обнаруженной корреляцией:  $\rho = 0,311$ , p = 0,005 (рисунок 4.1.1).

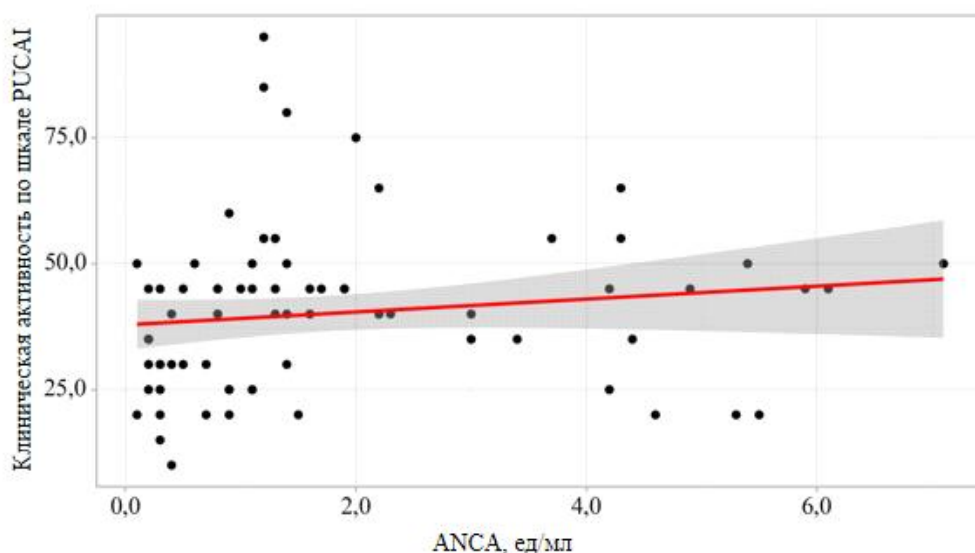


Рисунок 4.1.1 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь клинической активности ЯК и ANCA

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии (2):

$$Y_{\text{PUCAI}} = 1,28 \times X_{\text{ANCA, ед/мл}} + 37,848 \quad (2)$$

При увеличении ANCA на 1 единицу следует ожидать увеличение значения PUCAI на 1,28. Полученная модель объясняет 1,9% наблюдаемой дисперсии.

При проведении корреляционного анализа, была установлена слабая прямая связь между ASCA-IgA и значениями шкалы PCDAI в количественной ее интерпретации ( $\rho = 0,249$ ,  $p = 0,126$ ).

Пациенты с БК часто имеют перианальные проявления. Было установлено, что пациенты с БК и поражением перианальной области ( $n = 16$ ) имели более высокие титры ANCA, чем дети без таковых ( $n=23$ ): Ме 0,7 ед/мл [0,3 – 0,9], против Ме 0,3 ед/мл [0,2 – 0,5],  $p = 0,024$ . Перианальные проявления БК прогнозировались при уровне ANCA выше 0,7 ед/мл при чувствительности и специфичности 82,6% и 68,8% соответственно.

Были проанализированы средние уровни ASCA-IgA/ IgG у детей с БК в зависимости от фенотипа БК. Установлено, что у пациентов со стриктурирующей формой БК значения ASCA-IgA/ IgG были почти в два раза выше, чем у пациентов с воспалительной и/или пенетрирующей формами (таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6 – Средние значения ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови в зависимости от формы БК

| Критерий                     | Средние титры антител |                                 |    | p                                                    |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----|------------------------------------------------------|
| Форма БК                     | ASCA-IgA, ед/мл       |                                 |    |                                                      |
|                              | Me                    | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |                                                      |
| Воспалительная <sup>1</sup>  | 34,5                  | 9 – 74,5                        | 26 | p <sup>1-3</sup> = 0,019<br>p <sup>2-3</sup> = 0,043 |
| Пенетрирующая <sup>2</sup>   | 44                    | 41 – 46                         | 5  |                                                      |
| Стриктурирующая <sup>3</sup> | 84                    | 49 – 128                        | 8  |                                                      |
| Форма БК                     | ASCA-IgG, ед/мл       |                                 |    | p                                                    |
|                              | Me                    | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |                                                      |
| Воспалительная <sup>1</sup>  | 20,5                  | 11,3 – 62                       | 26 | p <sup>1-3</sup> = 0,011<br>p <sup>2-3</sup> = 0,014 |
| Пенетрирующая <sup>2</sup>   | 27                    | 14 – 50                         | 5  |                                                      |
| Стриктурирующая <sup>3</sup> | 84                    | 52,3 – 147,3                    | 8  |                                                      |

Примечание: <sup>1,2,3</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

Вероятность стриктурирующего фенотипа БК значительно возростала при уровне ASCA-IgA выше 46 ед/мл (Se 87,5% и Sp 64,5%) (AUC = 0,772; 95% ДИ: 0,568 – 0,977, p = 0,019) и ASCA-IgG выше 36 ед/мл при Se 100% и Sp 58,1% (AUC = 0,875; 95% ДИ: 0,639 – 1,000, p = 0,011).

ВЗК являются системными заболеваниями и часто сопровождаются внекишечными проявлениями – поражением гепатобилиарной системы, суставов. Так, уровни ANCA были значительно выше при поражении гепатобилиарной системы (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит) у детей

с ЯК, чем у детей с поражением суставов и без внекишечных проявлений (таблица 4.1.7).

Таблица 4.1.7 – Показатели ANCA в сыворотке крови детей с ЯК в зависимости от внекишечных проявлений

| Критерий                  | Категории                                      | ANCA, ед/мл |                                 |    | p                                                    |
|---------------------------|------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|----|------------------------------------------------------|
|                           |                                                | Me          | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |                                                      |
| Внекишечные проявления ЯК | Нет <sup>1</sup>                               | 1           | 0,3 – 1,6                       | 65 | p <sup>1-3</sup> = 0,003<br>p <sup>2-3</sup> = 0,004 |
|                           | Поражение суставов <sup>2</sup>                | 2,2         | 1,6 – 2,7                       | 4  |                                                      |
|                           | Поражение гепатобилиарной системы <sup>3</sup> | 4,8         | 2,1 – 5,5                       | 10 |                                                      |

Примечание: <sup>1,2,3</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий.

Поражение печени при ЯК прогнозировалось при уровне ANCA выше 4,2 ед/мл, Se 66,7% и Sp 92,5% (AUC = 0,830; 95% ДИ: 0,682 – 0,978, p = 0,003).

Были проанализированы взаимосвязи титров антител с другими лабораторными маркерами. Корреляционный анализ уровней ANCA и ASCA-IgA и лабораторных показателей детей с ЯК и БК, соответственно, выявил следующие статистически значимые взаимосвязи (таблица 4.1.8).

Таблица 4.1.8 – Взаимосвязь ANCA и ASCA-IgA с лабораторными показателями пациентов с ЯК и БК соответственно

| Показатели | Характеристика связи показателей с ANCA при ЯК |                                |        |
|------------|------------------------------------------------|--------------------------------|--------|
|            | p                                              | Теснота связи по шкале Чеддока | p      |
| ФК         | 0,427                                          | Умеренная                      | <0,001 |
| Лейкоциты  | 0,368                                          | Умеренная                      | <0,001 |
| СОЭ        | 0,515                                          | Заметная                       | <0,001 |
| СРБ        | 0,290                                          | Слабая                         | 0,010  |

Продолжение таблицы 4.1.8

| Показатели | Характеристика связи показателей с ASCA-IgA при БК |                                |        |
|------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|--------|
|            | ρ                                                  | Теснота связи по шкале Чеддока | р      |
| ФК         | 0,395                                              | Умеренная                      | 0,013  |
| Лейкоциты  | 0,462                                              | Умеренная                      | 0,003  |
| Гемоглобин | -0,515                                             | Заметная                       | <0,001 |
| Тромбоциты | 0,545                                              | Заметная                       | <0,001 |
| СОЭ        | 0,436                                              | Умеренная                      | 0,006  |
| Показатели | Характеристика связи показателей с ASCA-IgG при БК |                                |        |
|            | ρ                                                  | Теснота связи по шкале Чеддока | р      |
| Лейкоциты  | 0,318                                              | Слабая                         | 0,049  |

Анализ связи ANCA и эндоскопической активности ЯК по шкале UCEIS выявил прямую связь слабой тесноты:  $\rho = 0,247$ ,  $p = 0,027$  (рисунок 4.1.2).

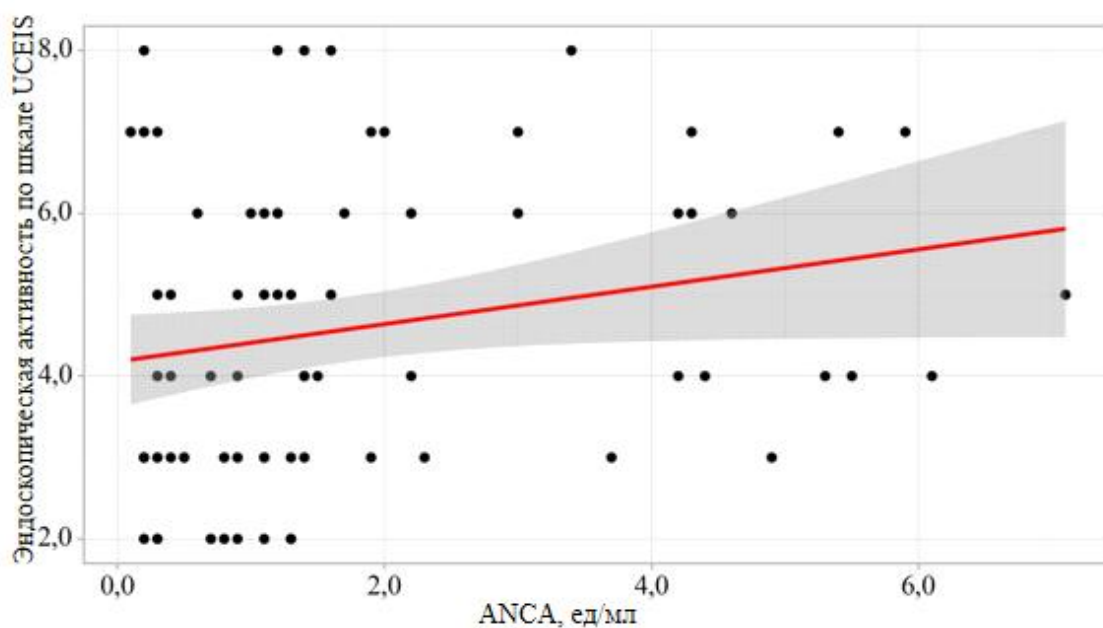


Рисунок 4.1.2 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь эндоскопической активности по шкале UCEIS и ANCA

Наблюдаемая взаимосвязь может быть описана уравнением парной линейной регрессии (3):

$$Y_{UCEIS} = 0,23 \times X_{ANCA, \text{ ед/мл}} + 4,179 \quad (3)$$

Таким образом, при увеличении ANCA на 1 единицу следует ожидать увеличение эндоскопической активности по шкале UCEIS на 0,23 балла. Полученная модель объясняет 4,6% наблюдаемой дисперсии.

Сравнительный анализ уровней ANCA в зависимости от гистологической активности ЖК согласно индексу Geboes не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Так же, анализ уровней ASCA-IgA в зависимости от эндоскопической и гистологической активности БК не выявил значимых различий ( $p = 0,637$  и  $p = 0,830$  соответственно).

Необходимо отметить, что уровни изучаемых антител анализировали до эндоскопической верификации диагноза и назначения патогенетической терапии. Препараты 5-АСК являются базисной терапией при ЖК, однако, некоторым пациентам требуется назначение ГКС. За период наблюдения ГКС были назначены в совокупности 26 пациентам с ЖК, у которых титры ANCA в дебюте заболевания были значительно выше, чем у пациентов, которым назначение ГКС не потребовалось ( $n = 54$ ): Ме 1,40 ед/мл [0,1 – 3,7], против Ме 0,95 ед/мл [0,3 – 1,7],  $p = 0,020$ . В данной прогностической модели назначение ГКС требовалось при уровне ANCA выше 0,6 ед/мл при чувствительности 61,1% и специфичности 92,3% ( $AUC = 0,662$ ; 95% ДИ: 0,530 – 0,794,  $p = 0,020$ ).

Учитывая, что титры ASCA-IgA были значительно выше у пациентов со стриктурирующим фенотипом БК, была проанализирована связь данного маркера с частотой оперативного вмешательства в дальнейшем. Было установлено, что дети с высокими титрами ASCA-IgA в дебюте БК чаще переносили

хирургическое вмешательство по поводу стеноза илеоцекального угла,  $p = 0,022$  (рисунок 4.1.3).

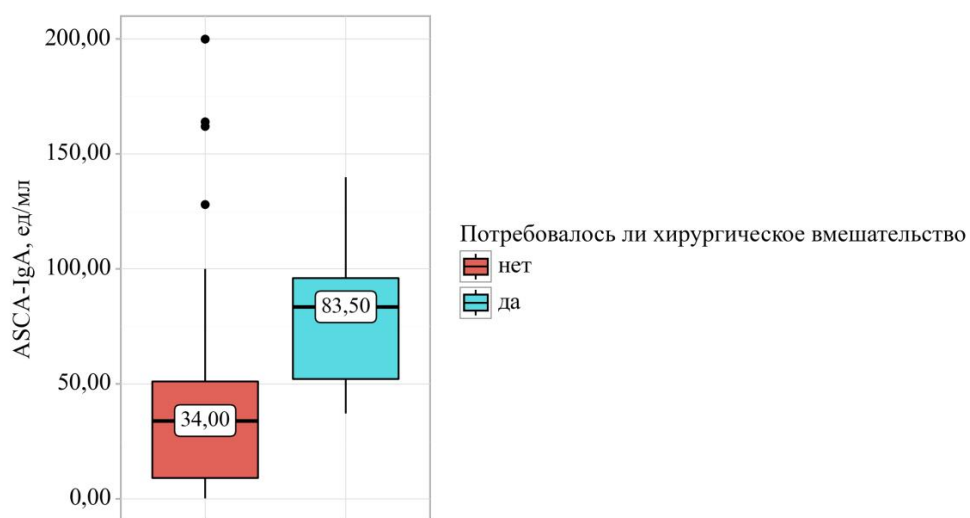


Рисунок 4.1.3 – Средние уровни ASCA-IgA в сыворотке крови детей с БК в зависимости от потребности в хирургическом вмешательстве

Пороговый уровень ASCA-IgA в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 37 ед/мл при Se 100% и Sp 51,7% ( $AUC = 0,745$ ; 95% ДИ: 0,552 – 0,938,  $p = 0,022$ ).

Дети с БК, которым потребовалось назначение ГИБТ за весь период наблюдения, имели более высокие титры ASCA-IgA в дебюте заболевания,  $p = 0,038$  (рисунок 4.1.4).

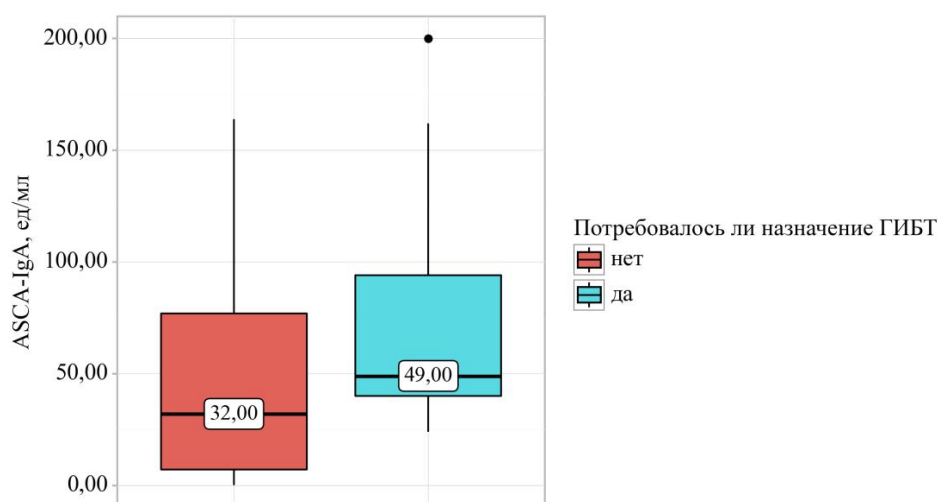


Рисунок 4.1.4 – Титры ASCA-IgA в сыворотке крови в зависимости от необходимости назначения ГИБТ среди пациентов с БК

Необходимость назначения ГИБТ прогнозировалась при уровне ASCA-IgA выше 34 ед/мл; данная прогностическая модель продемонстрировала высокую чувствительность 93,8%, но низкую специфичность: 52,2%, (AUC = 0,697; 95% ДИ: 0,524 – 0,870,  $p = 0,038$ ).

В группе ЯК средние показатели ASCA-IgA в дебюте заболевания были выше у детей, которым потребовалось назначение ГКС ( $n = 26$ ): Me 7 [6 – 20,5], против Me 5 [3 – 10] детей без эскалации терапии ( $n = 54$ ),  $p = 0,032$ . Однако, чувствительность и специфичность данной прогностической модели при пороговом значении 6 ед/мл оказались относительно невысоки и составили 53,7% и 76,9%, соответственно.

## 4.2 Клиническое значение динамической оценки ANCA и ASCA

У части пациентов (45 человек - 33 с ЯК и 12 с БК) уровни ANCA и ASCA были оценены повторно в среднем через 6 месяцев [4 – 11]. Пациенты с ЯК, имеющие положительные ( $\geq 1$  ед/мл) титры ANCA в дебюте заболевания, в 76,5%

случаев имели также положительные титры данного маркера при оценке в динамике (Рисунок 4.2.1 ).

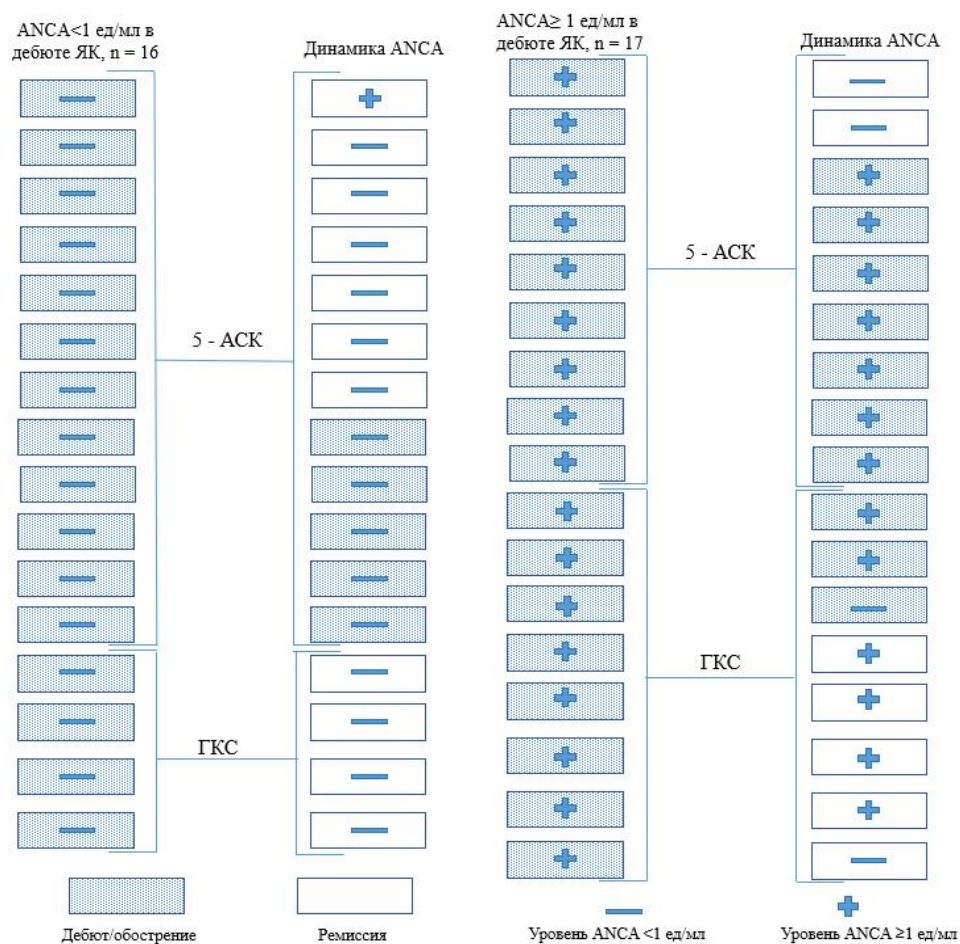


Рисунок 4.2.1 – Динамика показателей ANCA у детей с ЯК

У 4 пациентов с ЯК произошла сероконверсия в отрицательный статус: двое получали препараты 5-АСК и находились в клинической ремиссии, двое получали глюкокортикостероиды (один — в ремиссии, один — в фазе обострения). У одного пациента отмечена сероконверсия ANCA с отрицательного статуса в положительный на фоне терапии 5-АСК при клинической ремиссии.

Показатель ASCA интерпретировался как «положительный» при титрах ASCA-IgA и/или IgG ≥ 20 ед/мл. Аналогично группе ЯК, дети с БК с

положительными титрами ASCA в дебюте, в 70% случаев имели положительные титры ASCA спустя 6 месяцев (рисунок 4.2.2).

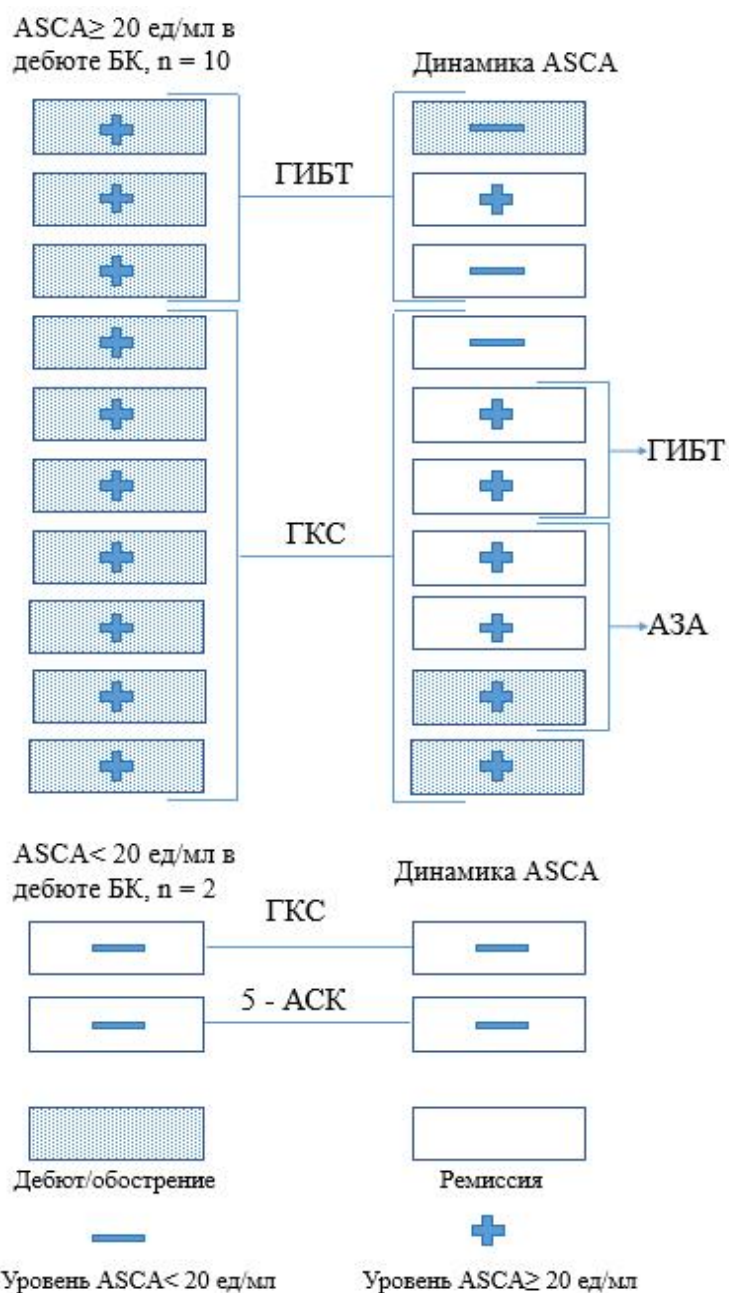


Рисунок 4.2.2 – Динамика показателей ASCA у детей с БК

У 3 детей с БК зарегистрирована сероконверсия в отрицательный статус: двое получали ГИБТ (один находился в ремиссии, один — в обострении), один — глюкокортикостероиды и находился в ремиссии.

Показатели ANCA и ASCA у детей с ЯК и БК не отличались в зависимости от заболевания (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 - Динамика показателей ANCA и ASCA у детей с ВЗК

| Активность ЯК           | ANCA, ед/мл |                                 |    | p                                                                                |
|-------------------------|-------------|---------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Me          | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |                                                                                  |
| Дебют <sup>1</sup>      | 0,70        | 0,30 – 3,40                     | 33 | p <sup>1-3</sup> = 0,218<br>p <sup>1-2</sup> = 0,078<br>p <sup>2-3</sup> = 0,085 |
| Обострение <sup>2</sup> | 1,2         | 0,8 – 2,4                       | 15 |                                                                                  |
| Ремиссия <sup>3</sup>   | 0,75        | 0,5 - 1,2                       | 18 |                                                                                  |
| Активность БК           | ASCA, ед/мл |                                 |    | p                                                                                |
|                         | Me          | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |                                                                                  |
| Дебют <sup>4</sup>      | 35          | 25,6 - 54                       | 12 | p <sup>4-6</sup> = 0,782                                                         |
| Обострение <sup>5</sup> | 28          | 16,5 – 31                       | 3  |                                                                                  |
| Ремиссия <sup>6</sup>   | 24          | 6 – 32                          | 9  |                                                                                  |

Ввиду малого количества пациентов в каждой из подгрупп нам не удалось оценить влияние получаемой терапии на изменение серологического статуса. Таким образом, определение закономерности изменения показателей антител и факторов, влияющих на это, представляет большой интерес для дальнейших исследований.

На основании исследования клинико-диагностической ценности ANCA, ASCA-IgA и IgG у детей с ВЗК в дебюте заболевания и при оценке в динамике, можно сделать следующие выводы:

- Подтверждено, что ANCA, ASCA-IgA и IgG имеют недостаточную диагностическую точность для дифференциальной диагностики ЯК и БК у детей;
- Высокие уровни ANCA ассоциированы с неблагоприятным клиническим течением ЯК у детей (высокая клиническая активность ( $\geq 1,2$  ед/мл),

тотальное поражение толстой кишки ( $\geq 1$  ед/мл) и вовлечение гепатобилиарной системы ( $\geq 4,2$  ед/мл));

- Высокие ASCA-IgA ассоциированы со стенозирующей формой БК ( $\geq 46$  ед/мл), высокой вероятностью оперативного вмешательства ( $\geq 37$  ед/мл) и назначения ГИБТ ( $\geq 34$  ед/мл);
- ASCA-IgA обладают большей клинико-диагностической ценностью у пациентов с БК по сравнению ASCA-IgG;
- Показатели ANCA, ASCA-IgA и IgG сохраняются неизменными у большинства пациентов с ВЗК при оценке в динамике;
- Клиническая активность не оказывает значимого влияния на изменение уровня ANCA, ASCA-IgA и IgG, следовательно, данные антитела не могут использоваться в качестве неинвазивного теста для мониторинга рецидива заболевания.

Вышеперечисленные результаты подтверждают, что высокие уровни ANCA и ASCA IgA и IgG оказались ассоциированы с неблагоприятным клиническим течением ЯК и БК соответственно. Однако, их клинико-диагностическая ценность ограничена низкой чувствительностью. В проспективном наблюдении оба маркера оказались предикторами эскалации терапии до ГКС у детей с ЯК, а ASCA-IgA - предиктором назначения ГИБТ у детей с БК. Установлено, что клиническая активность не влияет значительно на показатели изучаемых маркеров. Следует отметить, что полученные результаты о динамике маркеров ограничены небольшой выборкой и требуют дальнейших исследований на более крупных педиатрических когортах.

## ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

В исследование новых серологических маркеров ВЗК вошли 52 ребенка, госпитализированных в ДРКБ с дебютом ВЗК с октября 2023 по январь 2026 гг, из них 34 пациента с ЯК: 19 девочек (56 %), 15 мальчиков (44 %); Ме возраста 14 лет [11,5 - 15,7] и 18 пациентов с БК: 8 девочек (44 %), 10 мальчиков (56 %); Ме возраста 15 лет [14 - 16,7]. Медиана периода наблюдения с момента постановки диагноза составила 15,5 месяцев [9,7 - 23]. Контрольная группа включала 21 условно-здорового ребенка, сопоставимых по полу и возрасту: 10 девочек (48 %), 11 мальчиков (52 %); Ме возраста 15 лет [13 - 16] (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Клинические характеристики пациентов с ВЗК, у которых оценивались новые серологические маркеры

| Критерий                   | Градации                 | n  | %    |
|----------------------------|--------------------------|----|------|
| <b>Язвенный колит</b>      |                          |    |      |
| Клиническая активность     | Минимальная              | 13 | 38,2 |
|                            | Умеренная                | 18 | 52,9 |
|                            | Высокая                  | 3  | 8,8  |
| Локализация                | E2 – левосторонний колит | 12 | 35,3 |
|                            | E4 – тотальный колит     | 22 | 64,7 |
| Эндоскопическая активность | Минимальная              | 23 | 67,6 |
|                            | Умеренная                | 9  | 26,5 |
|                            | Высокая                  | 2  | 5,9  |

Продолжение таблицы 5.1

| Критерий                   | Градации                | n  | %    |
|----------------------------|-------------------------|----|------|
| Болезнь Крона              |                         |    |      |
| Клиническая активность     | Легкая/среднетяжелая    | 6  | 33,3 |
|                            | Тяжелая                 | 12 | 66,7 |
| Локализация                | L1 – терминальный илеит | 5  | 27,7 |
|                            | L3 – илеит и колит      | 13 | 72,3 |
| Перианальные проявления    |                         | 6  | 33,3 |
| Форма                      | B1 - воспалительная     | 15 | 83,3 |
|                            | B2 - стриктурирующая    | 2  | 11,1 |
|                            | B3 - пенетрирующая      | 1  | 5,6  |
| Эндоскопическая активность | Минимальная             | 8  | 44,4 |
|                            | Умеренная               | 10 | 55,6 |

### 5.1 Диагностическое значение исследуемых серологических маркеров

Показатели антител к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-GP2) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Средние уровни anti-GP2 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Средние уровни anti-GP2 в сыворотке крови детей с ВЗК и группы контроля

| Группа пациентов             | Me anti-GP2, нг/мл | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | p                        |
|------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------|
| ВЗК <sup>1</sup> , n=52      | 5,4                | 2,08 – 8,62                     | p <sup>1-4</sup> < 0,001 |
| ЯК <sup>2</sup> , n=34       | 3,45               | 1,82 – 6,07                     |                          |
| БК <sup>3</sup> , n=18       | 9,55               | 6,33 – 12,85                    | p <sup>2-3</sup> < 0,001 |
| Контроль <sup>4</sup> , n=21 | 1,35               | 0,99 – 1,8                      | p <sup>3-4</sup> < 0,001 |

Примечание: <sup>1,2,3</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

Оптимальные значения чувствительности и специфичности составили 88,9 % и 73,1 % соответственно при пороговом уровне 2,5 нг/мл (AUC = 0,843;

95 % ДИ: 0,751 – 0,936,  $p < 0,001$ ). В группе ВЗК anti-GP2 дифференцировали ЯК и БК с чувствительностью 55,6 % и специфичностью 91,2 % при пороговом значении 0,57 нг/мл ( $AUC = 0,866$ ; 95 % ДИ: 0,750 – 0,982,  $p < 0,001$ ).

Показатели антител к бокаловидным клеткам (GAB) у детей с  
воспалительными заболеваниями кишечника

Сывороточные уровни GAB были статистически значимо выше у детей с ВЗК по сравнению со здоровыми детьми (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 – Средние уровни GAB у детей с ВЗК и группы контроля.

| Группа пациентов             | Me GAB, нг/мл | $Q_1 - Q_3$     | p                 |
|------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|
| ВЗК <sup>1</sup> , n=52      | 134,45        | 109,97 – 195,95 | $p^{1-4} < 0,001$ |
| ЯК <sup>2</sup> , n=34       | 170,90        | 126,72 – 208,85 | $p^{2-4} < 0,001$ |
| БК <sup>3</sup> , n=18       | 104,05        | 89,62 – 121,58  | $p^{2-3} < 0,001$ |
| Контроль <sup>4</sup> , n=21 | 87,30         | 63,05 – 120,05  | $p^{3-4} = 0,121$ |

Примечание: <sup>1,2,3</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

При пороговом значении 87,4 нг/мл GAB дифференцировали ВЗК и контроль с Se 61,1 % и Sp 91,2 % ( $AUC = 0,802$ ; 95 % ДИ: 0,699 – 0,904,  $p < 0,001$ ).

GAB также достоверно дифференцировали ЯК и БК с Se 61,1 % и Sp 91,2 % при пороговом уровне 123,8 нг/мл ( $AUC = 0,824$ ; 95 % ДИ: 0,713 – 0,936,  $p < 0,001$ ).

Показатели антител к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-МАО-IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Уровни антител IgG к МАО были значительно выше у пациентов с ВЗК по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3 – Средние показатели anti-МАО-IgG у детей с ВЗК

| Группа пациентов             | Me anti-МАО-IgG, нг/мл | $Q_1 - Q_3$   | p                 |
|------------------------------|------------------------|---------------|-------------------|
| ВЗК <sup>1</sup> , n=52      | 17,55                  | 10,93 – 35,48 | $p^{1-4} < 0,001$ |
| ЯК <sup>2</sup> , n=34       | 23,80                  | 14,75 – 44,27 | $p^{2-4} < 0,001$ |
| БК <sup>3</sup> , n=18       | 10,55                  | 6,40 – 17,77  | $p^{2-3} < 0,001$ |
| Контроль <sup>4</sup> , n=21 | 5,50                   | 3,05 – 9,50   | $p^{3-4} = 0,012$ |

Примечание: <sup>1,2,3</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

Пороговое значение, при котором определялись наиболее оптимальные Se и Sp (55 % и 90,4 %) в дифференциации ВЗК и контрольной группы составило 12,1 нг/мл (AUC = 0,844; 95 % ДИ: 0,755 – 0,934,  $p < 0,001$ ).

Anti-МАО-IgG дифференцировали ЯК и БК с Se 61,1 % и Sp 88,2 % при пороговом значении 22,8 нг/мл (AUC = 0,807; 95 % ДИ: 0,691 – 0,924,  $p < 0,001$ ).

Показатели антител к интегину  $\alpha\beta 6$  (anti- $\alpha\beta 6$ -IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Уровни anti- $\alpha\beta 6$ -IgG были значительно выше у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой (AUC (95% ДИ) = 0,920 (0,859 – 0,982),  $p < 0,001$ ) (таблица 5.1.4). Пороговое значение anti- $\alpha\beta 6$ -IgG в диагностике ВЗК составило 28,3 нг/мл при Se 65 % и Sp 92,3 %.

Таблица 5.1.4 – Средние уровни в сыворотке крови anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у детей с ВЗК

| Группа пациентов             | Me anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG, нг/мл | $Q_1 - Q_3$   | p-значение        |
|------------------------------|----------------------------------------------|---------------|-------------------|
| ВЗК <sup>1</sup> , n=52      | 58,80                                        | 37,10 – 84,22 | $p^{1-4} < 0,001$ |
| ЯК <sup>2</sup> , n=34       | 65,55                                        | 48,85 – 86,70 | $p^{2-4} < 0,001$ |
| БК <sup>3</sup> , n=18       | 37,75                                        | 24,77 – 68,60 | $p^{2-3} = 0,008$ |
| Контроль <sup>4</sup> , n=21 | 19,00                                        | 14,00 – 23,70 | $p^{3-4} = 0,001$ |

Примечание: <sup>1,2,3,4</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

Среди пациентов с ВЗК anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG дифференцировали ЯК и БК (AUC (95 % ДИ) = 0,725 (0,586 – 0,863),  $p = 0,008$ ). Оптимальные значения Se и Sp достигались при пороговом уровне в 39,5 нг/мл и составляли 55,6 % и 85,3 % соответственно.

В таблице 5.1.5 представлена частота выявления положительных показателей исследуемых антител у детей основной и контрольной групп.

Таблица 5.1.5 - Частота выявления положительных показателей исследуемых антител у детей в сравниваемых группах

| Показатель | Контроль <sup>1</sup> , n=21 |      | ВЗК <sup>2</sup> , n=52 |      | ЯК <sup>3</sup> , n=34 |      | БК <sup>4</sup> , n=18 |      | p                                                                                |
|------------|------------------------------|------|-------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------|
|            | n                            | %    | n                       | %    | n                      | %    | n                      | %    |                                                                                  |
| Anti-GP2   | 3                            | 15,8 | 37                      | 71,2 | 19                     | 55,9 | 18                     | 100  | $p^{1-2} < 0,001$<br>$p^{1-3} = 0,005$<br>$p^{1-4} < 0,001$<br>$p^{3-4} < 0,001$ |
| GAB        | 9                            | 45   | 48                      | 92,3 | 34                     | 100  | 14                     | 77,8 | $p^{1-2} < 0,001$<br>$p^{1-3} < 0,001$<br>$p^{1-4} = 0,027$<br>$p^{3-4} = 0,008$ |

Продолжение таблицы 5.1.5

| Показатель                         | Контроль <sup>1</sup> ,<br>n=21 |    | ВЗК <sup>2</sup> ,<br>n=52 |      | ЯК <sup>3</sup> ,<br>n=34 |      | БК <sup>4</sup> ,<br>n=18 |      | p                                                                                |
|------------------------------------|---------------------------------|----|----------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | n                               | %  | n                          | %    | n                         | %    | n                         | %    |                                                                                  |
| Anti-МAА-IgG                       | 2                               | 10 | 36                         | 69,2 | 29                        | 85,3 | 7                         | 38,9 | $p^{1-2} < 0,001$<br>$p^{1-3} < 0,001$<br>$p^{1-4} = 0,030$<br>$p^{3-4} < 0,001$ |
| Anti- $\alpha\upsilon\beta 6$ -IgG | 0                               | -  | 42                         | 80,8 | 32                        | 94,1 | 10                        | 55,6 | $p^{1-2} < 0,001$<br>$p^{1-3} < 0,001$<br>$p^{1-4} < 0,001$<br>$p^{3-4} < 0,001$ |

Примечание: <sup>1,2,3,4</sup> — условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

Показатель интерпретировался как «положительный» в случае, если он был выше порогового уровня, дифференцирующего детей с ВЗК и контрольной группы. Это значение составило 2,5 нг/мл для anti-GP2, 87,4 нг/мл для GAB, 12,2 для anti-MAА-IgG и 28,3 нг/мл для anti- $\alpha\upsilon\beta 6$ -IgG.

## 5.2 Клиническое значение исследуемых серологических маркеров

### 5.2.1 Показатели антител к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-GP2) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

GP-2 экспрессируется преимущественно на М-клетках кишечника и участвует в поддержании целостности слизистого барьера, а также в формировании мукозального иммунного ответа. Антитела к GP-2 рассматриваются как потенциальный серологический маркер БК; их высокие показатели ассоциируются с более выраженной воспалительной активностью и осложнёнными вариантами течения заболевания у взрослых пациентов.

При проведении корреляционного анализа выявлена заметной тесноты прямая связь между уровнями anti-GP2 и клинической активностью БК по шкале PCDAI ( $r_{xy} = 0,582$ ,  $p = 0,011$ ) (рисунок 5.1.1).

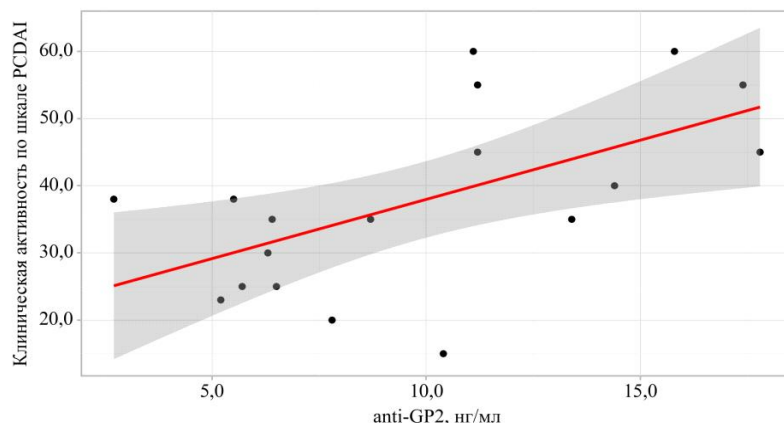


Рисунок 5.1.1 - График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь клинической активности по шкале PCDAI и anti-GP2

Средние уровни anti-GP2 были значительно выше у детей с осложненными формами БК (стенозирующей и пенетрирующей,  $n = 4$ ) (Me 16,3 нг/мл [15,7; 16,9]), чем у пациентов с неосложненной (воспалительной,  $n = 14$ ) формой (Me 7,1 нг/мл [5,8; 10,9]),  $p = 0,012$ .

Показатели anti-GP2 были выше у детей, которые перенесли хирургическое вмешательство по поводу стеноза илеоцекального клапана (Me 15,3 нг/мл [14,4 - 17,4],  $n = 5$ ), чем у детей, которым не потребовалось оперативное лечение за период наблюдения (Me 7,8 нг/мл [5,7 - 10,4],  $n = 13$ ),  $p = 0,002$  (рисунок 5.1.2).

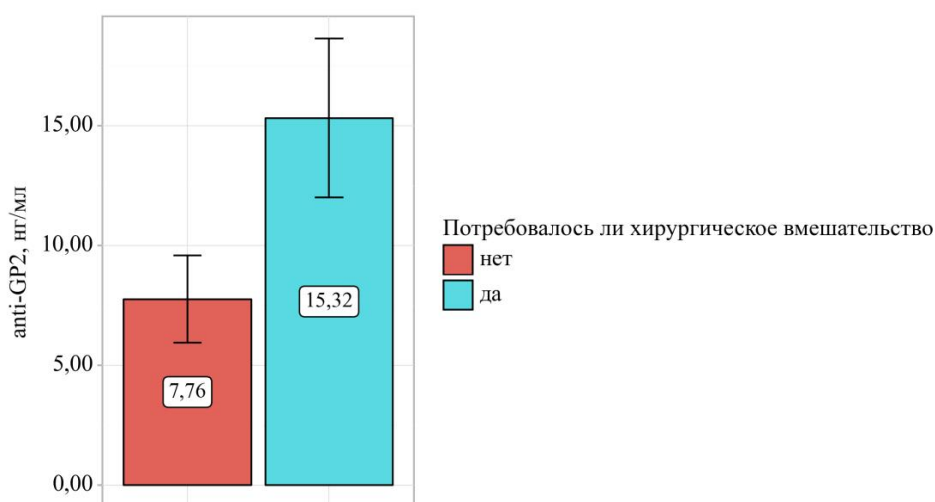


Рисунок 5.1.2 - Средние показатели anti-GP2 в зависимости от потребности в хирургическом вмешательстве

Вероятность хирургического вмешательства прогнозировалась при anti-GP2 выше 11,2 нг/мл, Se и Sp составили 100% и 84,6%, соответственно. Таким образом, anti-GP2 оказался статистически значимым предиктором осложненного течения БК у детей.

Среди лабораторных показателей была установлена заметной тесноты прямая корреляционная связь между ФК и anti-GP2 ( $\rho = 0,658$ ,  $p = 0,003$ ) у пациентов с БК и слабой тесноты прямая связь между ФК и anti-GP2 ( $\rho = 0,299$ ,  $p = 0,031$ ) у пациентов с ВЗК в целом.

Уровни anti-GP2 были выше у детей с умеренной эндоскопической активностью по шкале SES-CD, по сравнению с минимальной  $p = 0,043$  (рисунок 5.1.3).

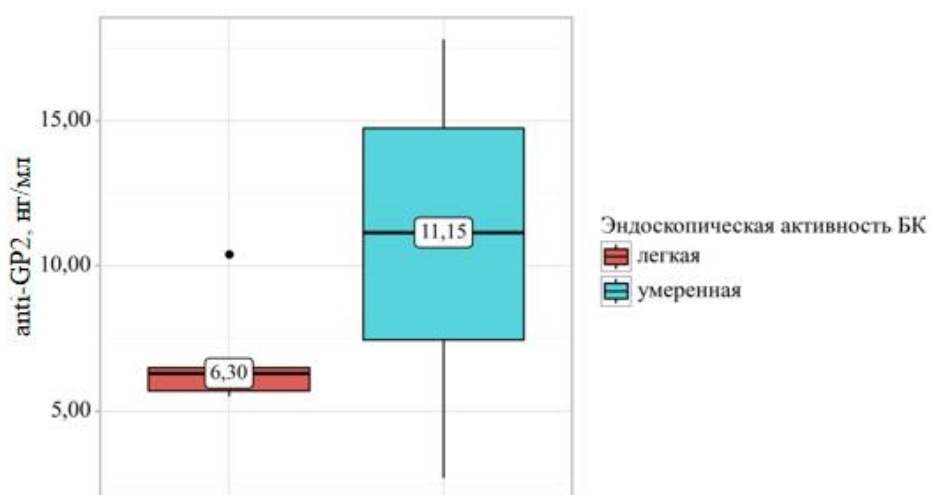


Рисунок 5.1.3 - Средние уровни anti-GP2 в зависимости от эндоскопической активности БК

Умеренная эндоскопическая активность прогнозировалась при уровне anti-GP2 выше 11,1 нг/мл в сыворотке крови, Se и Sp данной прогностической модели составили 58,3 % и 100 % соответственно. При корреляционном анализе была обнаружена умеренной тесноты прямая связь между anti-GP2 и значениями шкалы UCEIS ( $\rho = 0,384$ ,  $p = 0,025$ ). Таким образом, данный маркер показал низкую чувствительность для прогнозирования эндоскопической активности БК у детей.

Дети с БК, которым потребовалась эскалация терапии до ГИБТ за период наблюдения, имели более высокие уровни anti-GP2 в дебюте заболевания: Me 11,2 нг/мл [11,1 – 16,6] ( $n = 7$ ) против Me 6,4 нг/мл [5,6 – 8,2] ( $n = 11$ ),  $p = 0,006$  (рисунок 5.1.4).

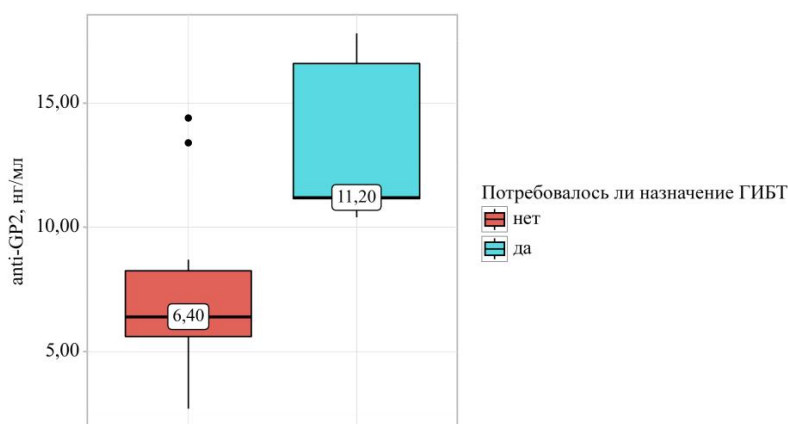


Рисунок 5.1.4 - Средние уровни anti-GP2 в зависимости от потребности в назначении ГИБТ

Пороговое значение составило 10,4 нг/мл при Se 100% и Sp 81,8%.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности назначения ГИБТ в зависимости от уровня anti-GP2 методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (4)$$

$$z = -5,322 + 0,469 \times \text{anti-GP2, нг/мл}$$

где P – оценка вероятности потребности в ГИБТ у детей с БК, z – значение логистической функции, anti-GP2, нг/мл - уровень anti-GP2.

Согласно полученным данным, можно рассматривать anti-GP2 как потенциальный маркер ВЗК, в частности, БК, у детей, так как:

- Показатели anti-GP2 эффективно дифференцируют детей с ВЗК и здоровых детей.
- Показатели anti-GP2 были ассоциированы с высокой клинической активностью, осложненными формами и частотой хирургического вмешательства у пациентов с БК, что позволяет использовать данный

маркер как предиктор неблагоприятного клинического течения заболевания.

- Anti-GP2 оказались значимым предиктором интенсификации терапии у детей с БК.

### **5.2.2 Показатели антител к бокаловидным клеткам (GAB) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника**

Бокаловидные клетки секретируют муцины, обеспечивая формирование и поддержание защитного слизистого слоя, а также участвуют в местной иммунной регуляции и антиген-презентации. Иммунноопосредованная деструкция бокаловидных клеток рассматривается как один из ключевых механизмов, способствующих нарушению барьерной функции и развитию ЯК.

Средние уровни GAB были значительно выше у детей с панколитом, чем с левосторонним колитом/проктитом в группе ЯК: Me 191,4 нг/мл [155,1 – 218,5], n = 22, против Me 119,5 нг/мл [112,3 – 153,6], n = 12, p = 0,003 (рисунок 5.2.1). Показатель GAB, выше которого прогнозировалось тотальное поражение кишечника при ЯК, составило 167,4 нг/мл при Se 72,7% и Sp 83,3%.

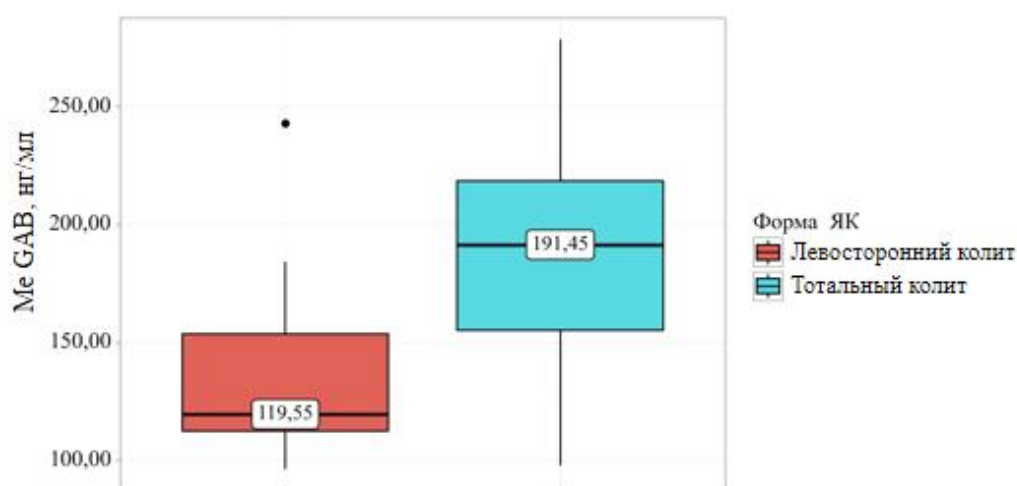


Рисунок 5.2.1 – Средние уровни GAB (нг/мл) в зависимости от локализации ЯК.

Таким образом,

- GAB является низкочувствительным, но высокоспецифичным маркером ВЗК; наиболее оптимальные показатели Se и Sp GAB определялись при диагностике ЯК.
- Высокие показатели GAB были ассоциированы с тотальным поражением толстой кишки при ЯК.

### 5.2.3 Показатели антител к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-МАО-IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Антитела к МАО - важнейшему продукту перекисного окисления липидов - могут быть полезны для оценки тяжести ЯК и прогнозирования системных проявлений.

При сравнении показателей anti-МАО-IgG с зависимости от локализации ЯК нами были выявлены статистически значимые различия: средние уровни anti-МАО-IgG были выше у детей с тотальным колитом (Me 37,7 нг/мл [29,5 – 52,3]), чем с левосторонним (Me 16 нг/мл [12,3 – 37]),  $p = 0,032$ .

Не было обнаружено взаимосвязи между anti-MAA-IgG и клинической активностью ЯК по шкале PUCAI по результатам корреляционного анализа ( $\rho = 0,272$ ,  $p = 0,119$ ). В группе БК высокие показатели anti-MAA-IgG были ассоциированы с высокой клинической активностью по шкале PCDAI: Ме 16,5 нг/мл [12,4 – 20,8],  $n = 13$ , против Ме 7,3 нг/мл [6,1 – 9,8],  $n=6$ ,  $p = 0,016$  (рисунок 5.3.1).

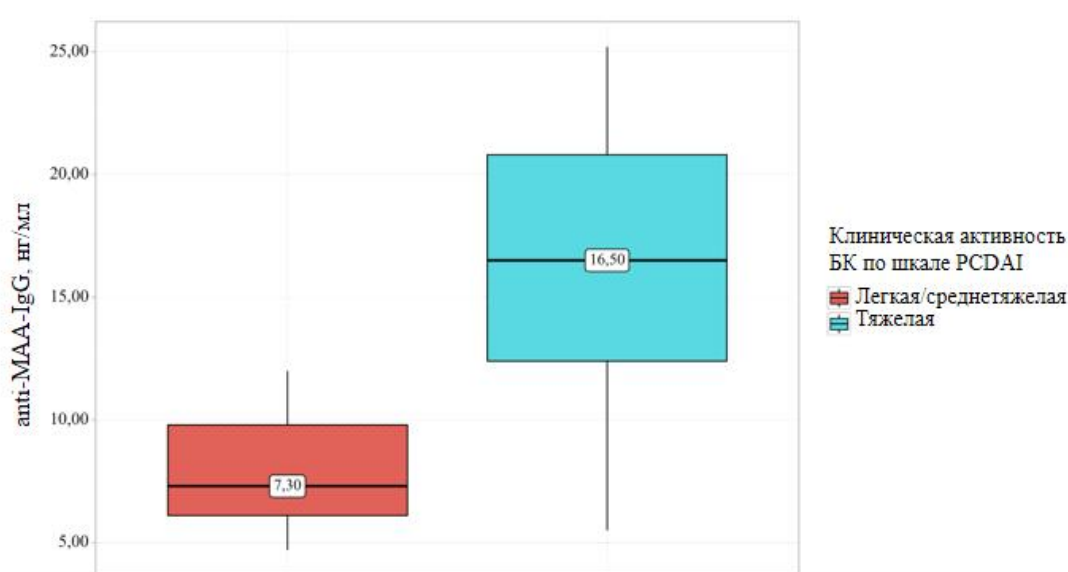


Рисунок 5.3.1 – Средние уровни anti-MAA-IgG (нг/мл) в зависимости от клинической активности БК по шкале PCDAI

Пороговый уровень, выше которого прогнозировалась тяжелая клиническая активность БК, составил 12,4 нг/мл ( $AUC = 0,877$ ; 95% ДИ: 0,714 – 1,000,  $p = 0,016$ ), Se 76,9% и Sp 100%.

Средние показатели anti-MAA-IgG (Ме 58,7 нг/мл [51,4 – 62,7],  $n = 3$ ) были выше у детей с ЯК с поражением суставов по сравнению с детьми без суставного синдрома (Ме 34,3 нг/мл [19,3 – 44,3],  $n = 31$ ) или с иными внекишечными проявлениями (Ме 33,9 нг/мл [29,1 – 39,5],  $n = 5$ ),  $p = 0,045$ . Поражение суставов

при ЯК выявлялось при значении anti-МАС-IgG выше 44,2 нг/мл с Se 100% и Sp 67,7%.

При исследовании взаимосвязи anti-МАС-IgG и лабораторных параметров при ЯК были выявлены следующие закономерности (таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.2 – Взаимосвязь уровня anti-МАС-IgG с лабораторными параметрами пациентов с ЯК

| Показатели | Характеристика корреляционной связи показателей с anti-МАС-IgG |                                |         |
|------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|
|            | $\rho$                                                         | Теснота связи по шкале Чеддока | p       |
| Лейкоциты  | 0,565                                                          | Заметная                       | < 0,001 |
| Тромбоциты | 0,349                                                          | Умеренная                      | 0,043   |
| СОЭ        | 0,532                                                          | Заметная                       | 0,001   |
| СРБ        | 0,521                                                          | Заметная                       | 0,002   |
| Альбумин   | -0,445                                                         | Умеренная                      | 0,008   |

Уровень лейкоцитов коррелировал с anti-МАС-IgG как в группе ЯК, так и в группе ВЗК в целом ( $r_{xy} = 0,312$ ,  $p = 0,024$ ), но не при БК ( $r_{xy} = -0,305$ ,  $p = 0,219$ ). Таким образом, была установлена прямая связь anti-МАС-IgG со значениями СОЭ, СРБ, лейкоцитов и тромбоцитов, и отрицательная связь с концентрацией сывороточного альбумина при ЯК, но не при БК.

Не было обнаружено взаимосвязи между anti-МАС-IgG и эндоскопической и гистологической активностью как при ЯК ( $p = 0,879$  и  $p = 0,578$  соответственно), так и при БК ( $p = 0,614$  и  $p = 0,670$  соответственно).

Высокие показатели anti-МАС-IgG в дебюте заболевания оказались статистически значимым предиктором необходимости в назначении ГКС у

пациентов с ЯК. ГКС в дебюте были назначены 7 пациентам с ЯК, средний уровень anti-МАС-IgG составил 56,7 нг/мл [49,9 – 60,6] против Ме 33,9 нг/мл [16 – 41],  $n = 27$ ,  $p = 0,007$ . В проспективном наблюдении ГКС были назначены еще трем пациентам, таким образом Ме anti-МАС-IgG составила 49,9 нг/мл [42,7 – 58,2],  $n = 10$ , против Ме 29,8 нг/мл [14,5 – 37,1],  $n = 24$ ,  $p = 0,005$ . Эскалация терапии до ГКС прогнозировалась при значении anti-МАС-IgG выше 45,1 нг/мл. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 85,7% и 88,9%, соответственно. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (5):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (5)$$

$$z = 3,655 - 0,070 \times \text{anti-МАС-IgG, нг/мл}$$

где  $P$  – оценка вероятности эскалации терапии до ГКС у детей с ЯК,  $z$  – значение логистической функции, anti-МАС-IgG, нг/мл – anti-МАС-IgG, нг/мл.

За наблюдаемый период колоноскопия повторно выполнялась 17 пациентам с ЯК, из них 13 человек, у которых не была достигнута эндоскопическая ремиссия, имели высокие показатели anti-МАС-IgG в дебюте (Ме 44,20 [32,10 – 54,70] по сравнению с Ме 19,35 [14,12 – 24,45]  $p = 0,049$ ). Несмотря на то, что не было связи данных маркеров с эндоскопической картиной в дебюте ЯК, высокие уровни anti-МАС-IgG оказались предиктором сохраняющейся эндоскопической активности в проспективном наблюдении.

Таким образом,

- Anti-МАС-IgG продемонстрировали высокую чувствительность в диагностике ВЗК и дифференциации ЯК и БК.

- Высокие уровни anti-MAA-IgG у пациентов с ЯК были ассоциированы с распространённостью поражения толстой кишки, выраженностью системного воспаления и поражением суставов. Определение данного маркера можно рекомендовать как дополнительный лабораторный критерий оценки активности ЯК.
- Высокие показатели исследуемых антител в дебюте ЯК оказались предиктором интенсификации терапии (назначение ГКС) и персистенции эндоскопической активности. Таким образом, высокие anti-MAA-IgG могут рассматриваться как критерий, определяющий риск неблагоприятного течения ЯК у детей.

#### **5.2.4 Показатели антител к интегину $\alpha\beta6$ (anti- $\alpha\beta6$ -IgG) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника**

Интегин- $\alpha\beta6$  играет важную роль в поддержании межклеточных контактов и целостности слизистой оболочки толстой кишки. Следовательно, антитела к нему могут отражать тяжесть эндоскопического поражения у пациентов с ЯК, что подтверждается единичными исследованиями среди взрослых пациентов.

При проведении корреляционного анализа не удалось обнаружить связь anti- $\alpha\beta6$ -IgG со значениями шкалы PUCAI ( $\rho = 0,229$ ,  $p = 0,193$ ) и PCDAI ( $\rho = 0,020$ ,  $p = 0,938$ ). Более детальный анализ позволил выявить взаимосвязь anti- $\alpha\beta6$ -IgG со следующими клиническими параметрами детей с ЯК: показатели anti- $\alpha\beta6$ -IgG были значительно выше у детей с выраженным ректальным кровотечением (более, чем в 50% количества стула) и абдоминальной болью, что

подтверждается прямыми корреляционными связями ( $\rho = 0,805$ ,  $\rho = 0,738$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) (таблица 5.4.2).

Таблица 5.4.2 – Средние уровни anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у детей с ЯК в зависимости от выраженности ректального кровотечения и абдоминальной боли

| Градации                                                   | Me anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG, нг/мл | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | p-значение                             |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| Нет ректального кровотечения <sup>1</sup> , n=5            | 36,80                                        | 24,00 – 39,50                   | $p^{1-3} < 0,001$<br>$p^{2-3} = 0,001$ |
| Незначительное ректальное кровотечение <sup>2</sup> , n=11 | 49,50                                        | 44,75 – 63,80                   |                                        |
| Значительное ректальное кровотечение <sup>3</sup> , n=18   | 86,70                                        | 76,92 – 89,12                   |                                        |
| Нет боли <sup>4</sup> , n=4                                | 35,50                                        | 31,65 – 41,88                   | $p^{4-6} < 0,001$<br>$p^{5-6} = 0,001$ |
| Болью можно пренебречь <sup>5</sup> , n=16                 | 55,20                                        | 45,12 – 68,50                   |                                        |
| Сильная абдоминальная боль <sup>6</sup> , n=14             | 87,00                                        | 84,22 – 89,28                   |                                        |

Примечание: <sup>1,2,3,4,5,6</sup> – условная кодировка признаков для представления результатов оценки статистически значимых различий

Был проведен сравнительный анализ уровня anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG в зависимости от тяжести эндоскопического поражения при ЯК и БК по шкалам UCEIS и SES-CD соответственно. Показатели anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG были достоверно выше у пациентов с ЯК с умеренной и высокой эндоскопической активностью, чем у детей с минимальной активностью, что подтверждается выявленной корреляцией ( $\rho = 0,381$ ,  $p = 0,004$ ). В группе БК высокие anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG также были ассоциированы с эндоскопической активностью по шкале SES-CD ( $r_{xy} = 0,595$ ,  $p = 0,009$ ). Высокие показатели anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG были связаны с эндоскопической активностью ВЗК как в количественной, так и в категориальной ее интерпретации (таблица 5.4.3).

При ЯК умеренная/высокая эндоскопическая активность прогнозировалась при уровне anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG выше 73,6 нг/мл с Se и Sp 54,5% и 95,7%.

Таблица 5.4.3 – Средние уровни anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у детей с ВЗК в зависимости от эндоскопической активности

| Диагноз | Градации                           | Me anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG, нг/мл | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | p-значение |
|---------|------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|------------|
| ЯК      | Минимальная активность, n=23       | 57,1                                         | 41,7 – 79,3                     | p = 0,004  |
|         | Умеренная/высокая активность, n=11 | 87,2                                         | 71,5 – 89,6                     |            |
| БК      | Минимальная активность, n=8        | 25,3                                         | 16,9 – 33,7                     | p = 0,009  |
|         | Умеренная активность, n=10         | 77,4                                         | 64,3 – 80,5                     |            |

В ходе проспективного наблюдения не было обнаружено статистически значимой разницы между уровнями anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG в зависимости от получаемой терапии у пациентов с ЯК и БК при динамическом наблюдении (таблица 5.4.4).

Таблица 5.4.4 – Средние уровни anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у детей с ВЗК в зависимости от получаемой терапии в динамике

| Терапия        | Me anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG, нг/мл | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | p-значение |
|----------------|----------------------------------------------|---------------------------------|------------|
| Язвенный колит |                                              |                                 |            |
| АСК, n=25      | 69,5                                         | 57,55-81,4                      | 0,516      |
| ГКС/ГИБТ, n=9  | 74,8                                         | 67,8-82,7                       | 0,651      |
| Болезнь Крона  |                                              |                                 |            |
| АСК, n=6       | 33,85                                        | 14,17 – 51,77                   | 0,883      |
| ГКС/ГИБТ, n=12 | 39,3                                         | 21,13 – 71,93                   | 0,555      |

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG являются потенциальным маркером ВЗК, в частности, ЯК, так как:

- Anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG обладают высокой специфичностью при дифференциации ЯК и БК, что позволяет их использовать в качестве инструмента дифференциальной диагностики.

- Показатели anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG статистически значимо коррелировали с эндоскопической активностью язвенного колита и болезни Крона, что указывает на связь данного маркера с тяжестью воспаления.
- Средние показатели данного маркера не отличались в зависимости от назначенного лечения в проспективном наблюдении, таким образом, антиинтегриновые антитела не могут рассматриваться в качестве предиктора интенсификации терапии у пациентов с ВЗК.

### 5.3 Диагностическое значение сочетанного применения серологических маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Показано, диагностическая чувствительность каждого серологического маркера по отдельности недостаточна для достоверной дифференциации ЯК и БК (таблица 5.5.1).

Таблица 5.5.1 – Операционные характеристики и пороговые значения маркеров для дифференциальной диагностики ЯК и БК

| Показатель                | ANCA | ASCA-IgA | ASCA-IgG | Anti-GP2 | GAB  | Anti-MAA-IgG | Anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG |
|---------------------------|------|----------|----------|----------|------|--------------|------------------------------------|
| Пороговое значение, нг/мл | 0,5  | 9,5      | 10,2     | 2,5      | 84,7 | 22,8         | 39,5                               |
| Se, %                     | 51,3 | 69,2     | 65,4     | 55,6     | 61,1 | 61,1         | 55,6                               |
| Sp, %                     | 77,2 | 91,1     | 93,7     | 91,2     | 91,2 | 88,2         | 85,3                               |

Были рассчитаны чувствительность и специфичность для различных комбинаций серологических маркеров, и выделены сочетания, обеспечивающие наилучшую диагностическую точность при верификации форм ВЗК. Была

проведена оценка суммарной дискриминационной способности биомаркеров и построены прогностические регрессионные модели.

Вероятность ЯК определялась по формуле (6):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (6)$$

где  $z = 4,515 + 0,350 \times \text{anti-MAA-IgG, нг/мл} + 0,796 \times \text{ANCA, ед/мл} - 0,201 \times \text{ASCA IgA, ед/мл}$ .

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 83,3% и 100% соответственно.

Вероятность БК определялась по формуле (7):

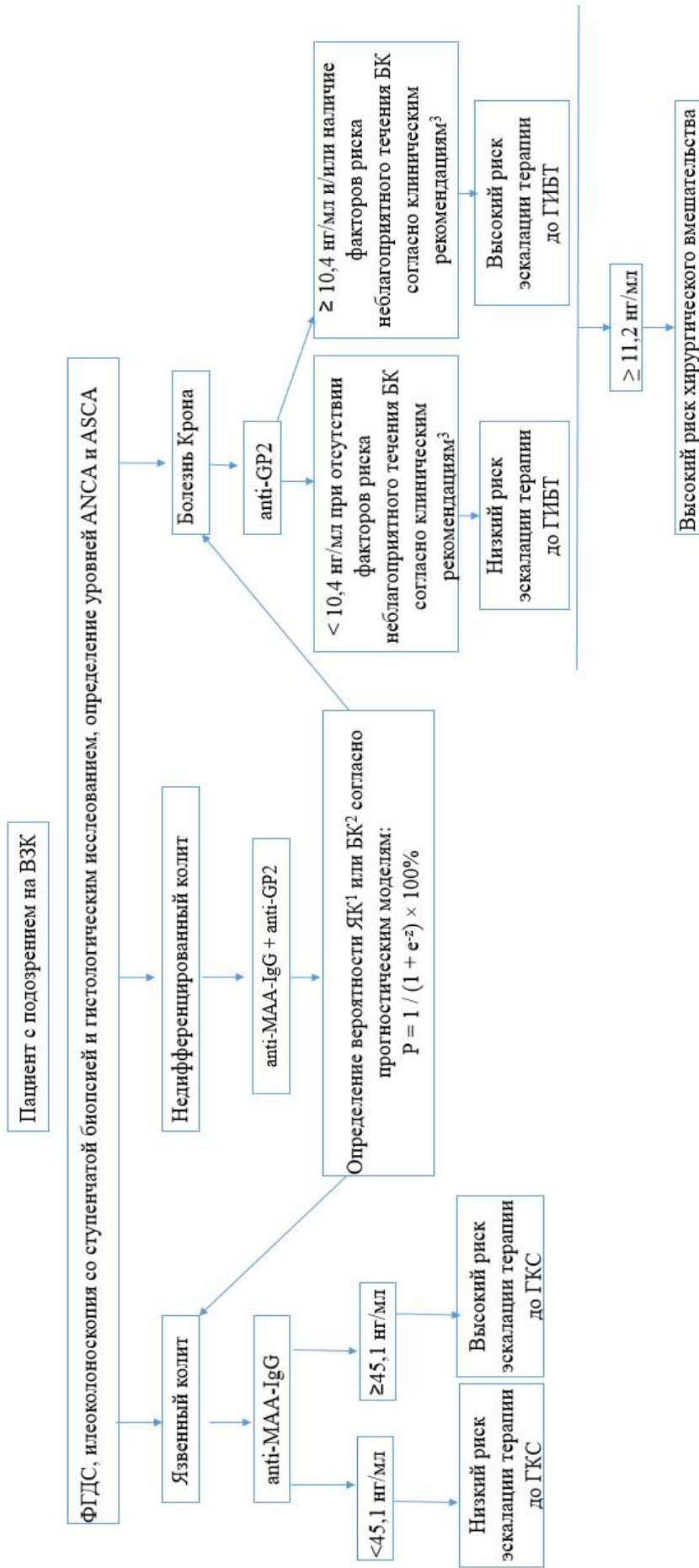
$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (7)$$

где  $z = -3,983 + 0,406 \times \text{anti-GP2, нг/мл} + 0,085 \times \text{ASCA IgA, ед/мл} + 0,045 \times \text{ASCA IgG, ед/мл} - 1,993 \times \text{ANCA, ед/мл}$ .

Чувствительность и специфичность данной регрессионной модели составили 88,9% и 100% соответственно.

Учитывая полученные данные, был предложен алгоритм дифференциальной диагностики ВЗК и выбора терапевтической стратегии на основе сочетаний серологических маркеров (рисунок 5.5.1).

Данный алгоритм поможет дифференцировать подтипы ВЗК в дебюте заболевания, сложных клинических случаях и в тех ситуациях, когда эндоскопическое и морфологическое исследование не могут поставить окончательную «точку» в установлении диагноза. Также, представленный алгоритм позволит стратифицировать пациентов относительно риска неблагоприятного течения заболевания и эскалации терапии.



Примечание: <sup>1</sup> Вероятность ЯК:  $z = 4,515 + 0,350 \times \text{anti-MAA-IgG, нг/мл} + 0,796 \times \text{ANCA, ед/мл} - 0,201 \times \text{ASCA IgA, ед/мл}$

<sup>2</sup> Вероятность БК:  $z = -3,983 + 0,406 \times \text{anti-GP2, нг/мл} + 0,085 \times \text{ASCA IgA, ед/мл} + 0,045 \times \text{ASCA IgG, ед/мл} - 1,993 \times \text{ANCA, ед/мл}$

<sup>3</sup> Согласно Федеральным клиническим рекомендациям [2], факторами риска неблагоприятного течения БК являются: глубокое язвенное поражение толстой кишки, тотальное поражение тонкой кишки, значительное замедление линейного роста, тяжелый остеопороз, осложненный фенотип заболевания на момент дебюта и тяжелое поражение периаанальной области

Рисунок 5.5.1 - Алгоритм дифференциальной диагностики недифференцированного колита и стратификации риска эскалации терапии при ВЗК у детей с использованием серологических маркеров

Таким образом, установлены комбинации сывороточных маркеров с наиболее оптимальными операционными характеристиками: ANCA/anti-MAA-IgG/ASCA-IgA (Se 83,3%; Sp 100%) и ASCA-IgA/ASCA-IgG/anti-GP2/ANCA (Se 88,9%; Sp 100%) для дифференциальной диагностики ЯК и БК.

## ГЛАВА 6 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### Клинический случай №1

Девочка 15 лет госпитализирована по неотложным показаниям в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ» МЗ РТ г. Казани с жалобами на разжиженный стул до 6 раз в сутки с примесью крови, боли в животе и потерю веса (7 кг за 1 месяц). Вышеописанные жалобы появились около 6 недель назад после перенесенной респираторной вирусной инфекции. На момент поступления объективно: кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, рост 164 см (z-score 0,32), вес 36 кг, ИМТ 13.4 (z-score -3,67). Дыхательная, сердечно-сосудистая и костно - суставная системы без патологии.

По результатам лабораторного обследования: в общем анализе крови признаки железодефицитной анемии (гемоглобин – 95 г/л, эритроциты —  $3,55 \times 10^{12}/л$ , цветовой показатель 0,8), ускорение СОЭ (25 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечается гипоальбуминемия до 29 г/л. ANCA 0,3 ед/мл, ASCA-IgA 44 ед/мл, ASCA-IgG 64 ед/мл, anti-GP2 6,5 нг/мл, GAB 96,1 нг/мл, anti-MAA-IgG 9,8 нг/мл, anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG 0,017 нг/мл.

Согласно прогностическим моделям, вероятность ЯК у данного пациента равна:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $z = 4,515 + 0,350 \times \text{anti-MAA-IgG, нг/мл} + 0,796 \times \text{ANCA, ед/мл} - 0,201 \times \text{ASCA IgA, ед/мл}$ ;  $z = -0,6602$ ;  $P = 34,1\%$ .

Вероятность БК равна:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $z = -3,983 + 0,406 \times \text{anti-GP2, нг/мл} + 0,085 \times \text{ASCA IgA, ед/мл} + 0,045 \times \text{ASCA IgG, ед/мл} - 1,993 \times \text{ANCA, ед/мл}$ ;  $z = 4,6781$ ;  $P = 99,1\%$ .

Если это БК, высчитываем вероятность эскалации терапии до ГИБТ:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ ;  $z = -2,2735$ ;  $P = 9,3\%$ .

По данным ЭГДС патологии не выявлено. По данным илеоколоноскопии: терминальный отдел подвздошной кишки без патологии. Слизистая толстой кишки на всем протяжении отёчная, гиперемирована, контактно ранимая. Гаустрация не выражена. Заключение: эндоскопическая картина тотального колита. По результатам биопсии: фрагменты слизистой кишечника с выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофилов и повышением числа апоптотических телец. Количество желез снижено, крипты углублены, извитые, кистозно расширены, поверхность "виллиформная". Заключение: в исследованном материале картина хронического непрерывного диффузного колита, что не исключает картину ВЗК.

Был выставлен клинический диагноз: Недифференцированный колит, средне-тяжелой степени тяжести. Дебют язвенного колита? Железодефицитная анемия, легкой степени. БЭН тяжелой степени. Назначена терапия: 5 - АСК перорально и ректально, преднизолон из расчета 1мг/кг/сут парентерально с переходом на пероральный прием и постепенным снижением

дозировки, инфузионная терапия, гастропротективная терапия. Выписана с положительной динамикой и рекомендациями по приему препаратов 5 - АСК на постоянной основе.

Через 8 месяцев девочка госпитализирована повторно планово. Сохраняются жалобы на разжиженный стул без патологических примесей и слабость. На повторной илеоколоноскопии отмечается ухудшение эндоскопической картины: помимо поражения толстой кишки, слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки с язвенными дефектами до 2-3 см, покрытых фибрином. Заключение: эндоскопические признаки болезни Крона в виде язвенного илеита и язвенного колита. Выставлен диагноз: болезнь Крона (A1b), илеоколит (L3), воспалительная форма (B1). Педиатрический индекс PCDAI 30 баллов. БЭН умеренной степени. Назначен азатиоприн по 50 мг/сут. Выписана с положительной динамикой.

Данный клинический случай показывает, что комплексная оценка серологических маркеров эффективно дифференцирует подтипы ВЗК в тех ситуациях, когда по результатам эндоскопического и морфологического исследования не представляется возможным верифицировать диагноз в дебюте заболевания.

### **Клинический случай №2**

Девочка 11 лет госпитализирована по неотложным показаниям в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ» МЗ РТ г. Казани с жалобами на жидкий стул до 5 раз в сутки с примесью крови (алой и в виде сгустков), боли в животе и потерю веса (7 кг за 1 месяц). Жалобы впервые появились 3 недели

назад. По данным объективного осмотра: кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, рост 140 см (z-score -0,83), вес 29 кг, ИМТ 14,8 (z-score -1,38). Дыхательная, сердечно-сосудистая и костно - суставная системы без патологии.

По результатам лабораторного обследования патологических изменений не выявлено. ANCA 1,9 ед/мл, ASCA-IgA 4 ед/мл, ASCA-IgG 4 ед/мл, anti-GP2 9,1 нг/мл, GAB 231 нг/мл, anti-MAA-IgG 44,3 нг/мл, anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG 44 нг/мл.

Вероятность ЯК у данного ребенка равна:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $z = 4,515 + 0,350 \times \text{anti-MAA-IgG, нг/мл} + 0,796 \times \text{ANCA, ед/мл} - 0,201 \times \text{ASCA IgA, ед/мл}$ ;  $z = 19,728$ ;  $P = 99,4\%$ .

Вероятность БК равна:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ , где  $z = -3,983 + 0,406 \times \text{anti-GP2, нг/мл} + 0,085 \times \text{ASCA IgA, ед/мл} + 0,045 \times \text{ASCA IgG, ед/мл} - 1,993 \times \text{ANCA, ед/мл}$ ;  $z = -3,555$ ;  $P = 2,8\%$ .

Если это ЯК, то рассчитываем вероятность эскалации терапии до ГКС:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ ;  $z = 3,655 - 0,070 \times \text{anti-MAA-IgG, нг/мл} = 0,554$ ;  $P = 63,5\%$ .

По данным ЭГДС: без патологии. В ходе илеоколоноскопии осмотрен терминальный отдел подвздошной кишки на 10 см - слизистая розовая, бархатистая. Слизистая толстой кишки купола слепой и восходящей ободочной кишке - отечна, мелкоточечные эрозии, устье червеобразного отростка - слизистая отечна, неровная, мелкоточечные эрозии, в остальных отделах (поперечно-ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой) слизистая отечна, розовая, контактно ранима, сосудистый рисунок четкий, прослеживается регулярно. Гаустрация выраженная, прослеживается равномерно. По результатам

биопсии: фрагменты слизистой кишечника с умеренной инфильтрацией поперечно-ободочной, нисходящей и прямой кишки, выраженная инфильтрация в восходящей кишке. Подвздошная кишка без изменений.

Поставлен клинический диагноз «Недифференцированный колит (Дебют ЯК?), средней степени тяжести. БЭН легкой степени». Назначено: препараты 5 - АСК перорально и ректально, инфузионная терапия, гемостатические препараты. Выписана со значительной положительной динамикой.

Через 5 месяцев ребенок госпитализирован повторно с рецидивом в неотложном порядке с жалобами на жидкий кровянистый стул, боли в животе, чувство неполного опорожнения кишечника. На повторной илеоколоноскопии осмотрен терминальный отдел подвздошной кишки на 10 см - слизистая очагово с грубой зернистостью. Слизистая толстой кишки на всем протяжении отечна, гиперемирована, выражено контактно ранима, множественные эрозии (крипт-абсцессы). Гаустрация сглажена. По результатам биопсии отмечается «виллиформность» поверхностного эпителия, эрозивные дефекты, снижение количества желез и их ветвление, крипты, крипт-абсцессы, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с небольшой примесью эозинофилов и обильной примесью нейтрофилов, в просвете сосудов встречаются нейтрофилы. Заключение: в исследованном материале картина хронического непрерывного диффузного активного колита, что характерно для ЯК. Выставлен клинический диагноз «Язвенный колит, тотальный колит, острое течение, среднетяжелая атака. PUCAI 55баллов». Назначен преднизолон 1 мг/кг/сут перорально с постепенным

снижением дозировки, гастропротективная терапия, 5 - АСК перорально и ректально. Ребенок выписан с улучшением, в состоянии клинической ремиссии.

Описанный клинический случай дополнительно подчеркивает эффективность оценки сочетаний серологических маркеров в дифференциальной диагностике ВЗК у детей в дебюте заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит и болезнь Крона, относятся к хроническим мультифакториальным заболеваниям, в основе которых лежат иммуноопосредованные механизмы повреждения слизистой оболочки кишечника. Раннее начало ВЗК ассоциировано с быстрым прогрессированием патологического процесса, резистентностью к стандартной терапии и негативным воздействием на физическое развитие, что обуславливает актуальность своевременной постановки диагноза. Ранняя диагностика ВЗК существенно осложняется разнообразием клинических симптомов и наличием внекишечных проявлений. Дифференциальная диагностика БК и ЯК имеет важное значение для определения прогноза и выбора терапевтической стратегии [47].

Основными серологическими маркерами, использующимися при диагностике ВЗК, в последние годы являются ANCA и ASCA. Однако накопленные клинические данные свидетельствуют о существенных ограничениях этих тестов, связанных с их недостаточными чувствительностью и специфичностью. Согласно литературным данным, выявляемость ANCA при ЯК варьируется от 30 до 80% [63, 101, 137, 113], а при БК – от 5 до 40%, что создает значительную зону перекрытия [65, 96, 106]. Выявляемость ASCA при БК составляет 40–60%, а при ЯК – 5–15%, причем эти антитела также могут обнаруживаться и при других заболеваниях кишечника, например инфекционного или аллергического генеза [42, 79]. В связи с вариабельной распространённостью исследованных маркёров у пациентов с верифицированным диагнозом ВЗК

актуальным становится поиск новых диагностических подходов, в том числе для дифференциальной диагностики ВЗК. Ключевыми характеристиками новых тестов, помимо высокой информативности, должны быть неинвазивность (с учётом особенностей целевой группы – детей), простота выполнения и доступность для лабораторий стационаров и поликлиник. С учетом этих критериев был проведён анализ отечественной и зарубежной литературы с целью выявления потенциальных маркёров, соответствующих современным требованиям. По итогам скрининга для дальнейшего исследования были отобраны следующие антитела: к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-GP2), к бокаловидным клеткам (GAB), к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-MAA-IgG) и интегрину  $\alpha\text{v}\beta 6$  (anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG).

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы. В ретроспективной части проведена динамическая оценка клинико-диагностической ценности рутинных серологических маркеров ВЗК, ANCA и ASCA IgA и IgG с учетом течения и активности заболевания. В проспективной части изучены уровни новых серологических маркеров (GAB, anti-GP2, anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG, anti-MAA-IgG) с учетом формы ВЗК, клинической, лабораторной, эндоскопической и гистологической активности заболеваний у пациентов с ВЗК. Дополнительно определено прогностическое значение традиционных и новых серологических маркеров с точки зрения эскалации терапии и необходимости оперативного вмешательства. Для реализации поставленных задач выполнено комплексное обследование детей с дебютом ВЗК, включавшее анализ жалоб и анамнеза, данных объективного осмотра, а также расширенного спектра лабораторных

исследований, таких как общеклинические анализы, биохимическое исследование крови (с определением уровня общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, мочевины, креатинина, билирубина, С-реактивного белка, активности трансаминаз), показателей системы гемостаза (АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген), иммунологических показателей (IgG, IgA, IgM), серологических маркеров (ANCA, ASCA IgA и IgG, anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG, anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG), а также уровня фекального кальпротектина. Титры антител определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Инструментальная диагностика включала проведение эзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии со ступенчатой биопсией с последующим морфологическим исследованием биоптатов, что обеспечило верификацию диагноза и объективную оценку активности воспалительного процесса.

В исследование были включены 118 детей с впервые диагностированными ВЗК, из них 79 детей с ЯК и 39 – с БК (основная группа), а также 21 условно здоровый ребенок (контрольная группа). Контрольная группа была сопоставима с основной по полу и возрасту,  $p > 0,05$ . Медиана возраста на момент включения в исследование составила 14 лет (11–16) у пациентов с ЯК, 15 лет (13–17) – у детей с БК и 15 лет (13–16) – в контрольной группе. В ретроспективной части исследования распределение по полу в основной группе было сопоставимым: среди пациентов с ЯК доля мальчиков составила 51,9% ( $n = 41$ ), доля девочек – 48,15% ( $n = 38$ ), среди пациентов с БК – соответственно 56,4% ( $n = 22$ ) и 43,6% ( $n = 17$ ). Оценка уровней новых серологических маркеров проведена у подгруппы пациентов, включающей 34 ребенка с ЯК, в том числе 19 девочек (56%) и 15

мальчиков (44%), , медиана возраста 14 лет (11,5–15,7), а также 18 детей с БК, в том числе 8 девочек (44%) и 10 мальчиков (56%), медиана возраста 15 лет (14–16).

Динамическое определение уровней ANCA и ASCA выполнено у 33 пациентов с ЯК и 12 пациентов с БК, средний интервал между исследованиями составил 6 месяцев [4–11]. Полученные показатели были сопоставлены с клинической активностью заболевания.

На момент включения в исследование все пациенты находились в клинически активной стадии заболевания. У детей с ЯК умеренная активность по шкале PUCAI отмечалась у 58,2% обследованных ( $n = 46$ ), минимальная – у 34,2% ( $n = 27$ ), высокая – у 7,6% ( $n = 6$ ). У пациентов с БК высокая клиническая активность по шкале PCDAI регистрировалась в 74,4 % случаев ( $n = 29$ ), легкая и среднетяжелая – в 25,6% случаев ( $n = 10$ ). Наиболее распространенной локализацией поражения при ЯК являлся тотальный колит (67,1%,  $n = 53$ ), левосторонний колит выявлялся у 32,9% пациентов ( $n = 26$ ). У детей с БК преобладал илеоколит (71,8%,  $n = 28$ ), терминальный илеит диагностирован в 28,2% случаев ( $n = 11$ ).

В структуре фенотипов БК доминировала воспалительная форма (66,7%,  $n = 26$ ), тогда как стриктурирующая и пенетрирующая формы встречались реже – у 20,5% ( $n = 8$ ) и 12,8% ( $n = 5$ ) пациентов соответственно. Периаанальные проявления заболевания отмечены у 41% детей ( $n = 16$ ).

В дебюте заболевания ведущей жалобой являлся абдоминальный болевой синдром. Острые, спастические боли отмечались у 44,3% пациентов с ЯК ( $n = 35$ ) и у 33,3% пациентов с БК ( $n = 13$ ), тогда как тянущие, тупые боли

регистрировались у 55,7% детей с ЯК ( $n = 44$ ) и у 66,7% детей с БК ( $n = 26$ ). При ЯК боли статистически значимо чаще локализовались в левой подвздошной области (44,3%,  $n = 35$ ;  $p = 0,016$ ). Нарушение стула было характерно практически для всех пациентов с ЯК (98,7%,  $n = 78$ ) и для 53,8% детей с БК ( $n = 21$ ). Диарея наблюдалась у 38 % пациентов с ЯК ( $n = 30$ ) и у 10,3% ( $n = 4$ ) – с болезнью Крона. диарея с примесью крови – у 30,4% ( $n = 24$ ) и 25,6% ( $n = 10$ ) пациентов соответственно.

В структуре сопутствующей патологии преобладали заболевания органов пищеварения (хронический гастрит и гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, дисфункции билиарного тракта, функциональные запоры, целиакия), которые выявлялись у 54,4% пациентов с ЯК ( $n = 43$ ) и у 59% пациентов с БК ( $n = 23$ ).

Внекишечные проявления отмечались у 17% детей с ЯК ( $n = 14$ ) и у 28% пациентов с БК ( $n = 11$ ). Поражение печени (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит) статистически значимо чаще выявлялось у пациентов с ЯК – в 71,4% случаев ( $n = 10$ ) среди пациентов с внекишечными проявлениями, по сравнению с 9,2% ( $n = 1$ ) при БК ( $p = 0,049$ ). Тесная взаимосвязь ЯК и патологии печени находит свое подтверждение и в литературных медицинских источниках [111, 121], что в совокупности с результатами клинических исследований актуализирует необходимость углубленного изучения состояния гепатобилиарной системы у пациентов с ЯК. Изолированное поражение суставов отмечалось у четырех детей (36,4%) с БК и у двух детей (14,3%) с ЯК ( $p = 0,076$ ). Достоверным предиктором неблагоприятного течения БК является задержка роста [110]. В текущем исследовании задержка роста ожидаемо чаще встречалась у

группы пациентов с БК (у 28,2% детей с БК по сравнению с 11,4% детей с ЯК,  $p = 0,033$ ).

Анализ лабораторных показателей свидетельствовал, что практически у половины детей с ВЗК – у 44,3% пациентов с ЯК ( $n = 35$ ) и у 43,6% пациентов с БК ( $n = 17$ ) – была выявлена железодефицитная анемия. Ускорение скорости оседания эритроцитов регистрировалось у 58,2% детей с ЯК ( $n = 46$ ) и у 76,9% пациентов с БК ( $n = 30$ ). Данные изменения, вероятно, обусловлены хроническими воспалением и кровопотерей [53]. При анализе биохимических показателей установлено, что у пациентов с БК чаще, чем у пациентов с ЯК, отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (23,1%,  $n = 9$  против 6,3%,  $n = 5$ ,  $p = 0,014$ ) и гипоальбуминемия (35,9%,  $n = 14$  против 15,2%,  $n = 12$ ,  $p = 0,019$ ). Повышение уровня С-реактивного белка и снижение концентрации альбумина отражают выраженность системного воспалительного ответа. Кроме того, гипоальбуминемия ассоциирована с нарушением барьерной функции кишечника и синдромом мальабсорбции [114].

Повышение значений маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) чаще регистрировалось у пациентов с ЯК (19%,  $n = 15$  в обоих случаях), чем у группы пациентов с болезнью Крона (2,6%,  $n = 1$  % и  $n = 0$  % соответственно) ( $p = 0,019$  и  $p = 0,002$ ), что связано с более высокой частотой гепатобилиарной патологии в группе детей с ЯК.

У большинства пациентов с ЯК (57%,  $n = 45$ ) регистрировалась минимальная эндоскопическая активность заболевания, у 29,1% ( $n = 23$ ) – умеренная и у 13,9% ( $n = 11$ ) – высокая. У половины детей с БК отмечалась

умеренная эндоскопическая активность (51,4%,  $n = 19$ ), у 45,9% ( $n = 17$ ) – легкая и у 2,7% ( $n = 1$ ) – высокая. При этом следует учитывать, что при ВЗК клиническая и эндоскопическая активность нередко не коррелируют, в связи с чем илеоколоноскопия с биопсией является обязательным методом оценки степени тяжести заболевания [118].

При анализе проводимой терапии установлено, что пациентам с ЯК статистически значимо чаще (62%,  $n = 76$ ,  $p < 0,001$ ) для индукции ремиссии назначались препараты 5-аминосалициловой кислоты, преимущественно в комбинированной форме (перорально и ректально). Пациенты с БК чаще получали глюкокортикостероиды (57,9%,  $n = 22$ ;  $p < 0,001$ ) и ГИБТ (17,9%,  $n = 7$ ), что соответствует современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ВЗК [105].

Определение антител ANCA и ASCA (IgA и IgG) входит в стандартный объем лабораторного обследования детей с ВЗК [2, 19]. Высокие уровни ANCA традиционно ассоциируются с ЯК [107] и, согласно литературным данным, чаще выявляются у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами [63]. В настоящем исследовании повышение уровня ANCA более 20 ед/мл чаще регистрировалось у пациентов с ЯК (55,7%,  $n = 44$ ) по сравнению с пациентами с БК (7,7%,  $n = 3$ ;  $p < 0,001$ ), что согласуется с результатами ранее опубликованных педиатрических исследований [63, 106, 107]. По данным литературы, частота выявления ANCA у детей с язвенным колитом в среднем составляет 60–70%, тогда как у взрослых пациентов этот показатель колеблется в пределах 20–50%. Чувствительность и специфичность ANCA в диагностике ЯК в настоящем

исследовании составили 51,3 и 77,2% соответственно. В ранее опубликованных работах ANCA характеризуется как маркер с низкой чувствительностью (28–35%) при высокой специфичности (80–95%) для ЯК.

В настоящем исследовании показано, что у детей с тотальным колитом (67,1%,  $n = 53$ ) уровни ANCA были статистически значимо выше, чем при левостороннем колите (32,9%,  $n = 26$ ): Ме 1,4 ед/л [0,8–3,0] против Ме 0,6 ед/л,  $p = 0,004$ ). Также установлено, что у пациентов с умеренной и высокой клинической активностью по шкале PUCAI (65,8%,  $n = 54$ ) значения ANCA превышали таковые при минимальной активности (34,2%,  $n = 25$ ): Ме 1,3 ед/л [0,8–2,2] против Ме 0,7 ед/л [0,3–1,1],  $p = 0,030$ . Согласно данным научных литературных источников, ANCA-позитивные пациенты имеют более высокий риск развития тотального колита по сравнению с ANCA-негативными пациентами [63, 101], что согласуется с результатами нашего исследования. Выявленная связь уровней ANCA с распространённостью поражения и степенью клинической активности позволяет рассматривать данный маркер как показатель, отражающий тяжесть течения ЯК.

По результатам проведенного анализа средние уровни ANCA были выше у детей с сопутствующим поражением печени (Ме 4,7 ед/л [2,1–5,4],  $n = 10$ ) по сравнению с пациентами без гепатобилиарной патологии (Ме 1,0 ед/л [1,6–2,7],  $n = 4$ ). По данным литературы ANCA выявлялись у большинства пациентов с первичным склерозирующим холангитом (60–85%) и поэтому рассматриваются как важный серологический маркер, отражающий связь между заболеваниями печени и кишечника [119]. При этом изолированное определение ANCA при

первичном склерозирующем холангите не обладает самостоятельной диагностической ценностью и не влияет на тактику ведения пациента, однако ANCA-позитивный статус у таких пациентов служит основанием для целенаправленного поиска и верификации сопутствующего ВЗК [119].

Уровни ANCA продемонстрировали статистически значимую положительную корреляцию с лабораторными маркерами активности воспалительного процесса: числом лейкоцитов ( $p = 0,368$ ,  $p < 0,001$ ), скоростью оседания эритроцитов ( $p = 0,515$ ,  $p < 0,001$ ), концентрацией С-реактивного белка ( $p = 0,290$ ,  $p = 0,010$ ) и уровнем фекального кальпротектина ( $p = 0,427$ ,  $p < 0,001$ ), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [10, 53, 70, 127].

В ходе корреляционного анализа выявлена слабая прямая связь между уровнем ANCA и суммой баллов по шкале эндоскопической активности язвенного колита UCEIS ( $p = 0,247$ ;  $p = 0,027$ ), тогда как достоверной ассоциации с индексом гистологической активности не было установлено ( $p > 0,05$ ). Ранее опубликованные исследования также показывают, что определение ANCA неинформативно для мониторинга эндоскопической и гистологической активности ЯК [10, 70, 127].

Средние показатели ANCA в дебюте ЯК были выше у пациентов, которым потребовалось назначение ГКС в дальнейшем по сравнению с теми пациентами, кому эскалация терапии не потребовалась (Me 1,4 [0,9–3,7] ед/л,  $n = 26$ , против Me 0,9 [0,3–,6] ед/л,  $n = 53$ ,  $p = 0,020$ ). Отдельные исследования показали, что ANCA-положительный статус может рассматриваться как предиктор назначения гормональной терапии у пациентов с ЯК [24, 34]. Таким образом, определение

ANCA у пациентов с впервые диагностированным ЯК потенциально способствует персонализации терапевтической тактики и улучшению клинических исходов. Перспективными представляются дальнейшие исследования, направленные на уточнение патогенетических механизмов, лежащих в основе ассоциации данного маркера с рефрактерностью к терапии и необходимостью ее эскалации, а также на разработку алгоритмов ведения ANCA-позитивных пациентов с учетом клинических характеристик и наличия внекишечных проявлений.

В отличие от ANCA, положительные антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) преимущественно выявляются при болезни Крона и рассматриваются как более специфичный серологический маркер данного ВЗК. [101, 125]. Согласно литературным источникам, количество ASCA-положительных взрослых пациентов с БК в процентном отношении составляет 50–65% [63, 96], среди детей оно достигает примерно 60% [65, 106]. По данным ряда исследований, частота выявления ASCA у пациентов с дебютом БК до 13 лет достигает 73%, тогда как при позднем дебюте (после 40 лет) – только 29% [51, 124]. В настоящем исследовании положительные уровни ASCA-IgA были зарегистрированы у 76,9% (n = 30) пациентов с БК, ASCA-IgG – у 62% (n = 24) У 34 детей с БК (87,2%) суммарно отмечались положительные уровни общих ASCA, что в среднем превышает показатели, описанные как в педиатрических, так и во взрослых когортах [63, 65, 96, 106]. Вариабельность полученных результатов, вероятно, обусловлена тем, что в большинстве опубликованных исследований определяются суммарные уровни ASCA без дифференцированной оценки антител классов IgA и IgG. Дополнительным фактором являются различия в

используемых лабораторных методиках и пороговых значениях, что ограничивает возможность прямого сопоставления результатов между исследованиями. [63, 101, 106].

Среди детей с ЯК в нашем исследовании положительные уровни ASCA-IgA были выявлены у 16,5 % пациентов ( $n = 13$ ), ASCA-IgG – у 8,9 % ( $n = 7$ ), что коррелирует с литературными данными, согласно которым распространенность ASCA-позитивности при ЯК у детей составляет 5–15 % [37, 110]. При этом в большинстве опубликованных работ анализируется общий уровень ASCA без деления на отдельные изотипы, что также может влиять на частоту их выявления [37, 110, 119].

ASCA рассматриваются как высокоспецифичный серологический маркер БК как у взрослых, так и у детей, а по данным литературы, чувствительность и специфичность данного маркера варьируют в пределах 43–51 и 90–97% соответственно [37, 55, 61]. В настоящей работе Se и Sp общих ASCA для дифференциальной диагностики ЯК и БК составили 51,3 и 97,5% соответственно, для ASCA-IgA – 69,2 и 91,1% и для ASCA-IgG – 65,4 и 93,7%. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают, что ASCA являются одним из ключевых серологических маркеров болезни Крона.

Вопреки имеющимся медицинским литературным данным о наличии устойчивой связи между ASCA-позитивностью и подвздошной локализацией БК [37, 50, 63, 72, 94, 97, 101, 109, 129], нам не удалось выявить статистически значимых различий уровня ASCA в зависимости от локализации БК. Вероятно, это связано с тем, что у большинства детей (78,1%,  $n = 28$ ) с БК диагностировался

илеоколит, что ограничивало возможность сравнения подгрупп с различными вариантами поражения.

По нашим данным, у пациентов со стриктурирующей формой БК уровни ASCA-IgA (Me 84 ед/л [49 – 128], n = 8) были практически в два раза выше, чем у пациентов с воспалительной (Me 34,5 ед/л [9–74], n = 26) и/или пенетрирующей (Me 44 ед/л [41–46], n = 5) формами [116]. Опубликованные ранее исследования демонстрируют взаимосвязь ASCA-положительного статуса с осложненными формами БК – как стриктурирующей, так и пенетрирующей [21, 23, 25, 46, 66, 103, 118, 134]. Полученные в ходе текущего исследования результаты связаны с небольшим количеством пациентов с пенетрирующей формой заболевания (n = 5), что значительно ограничивает статистическую мощность.

С учетом ассоциации с осложненными формами, была проанализирована связь ASCA-положительного статуса с частотой оперативного вмешательства. Средние показатели ASCA-IgA (Me 83,5 ед/л [52–96], n = 10), но не IgG, были значительно выше у детей, которым потребовалось оперативное лечение, по сравнению с детьми, которые не подвергались хирургическому вмешательству (Me 34 [12–52], n = 20),  $p = 0,022$ . Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными литературы [14, 21, 29, 118]. Таким образом, ASCA-IgA-позитивные пациенты имеют более высокий риск прогрессирования заболевания вплоть до осложненных форм и нуждаются в более тщательном наблюдении. Молекулярные механизмы этой связи, вероятно, обусловлены генетически детерминированными особенностями иммунного ответа и барьерной функции кишечника [21, 35, 37, 118].

Достижение заживления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является предиктором благоприятного долгосрочного прогноза. Золотым стандартом оценки заживления СО остается эндоскопическое исследование со ступенчатой биопсией, однако инвазивный характер этой процедуры ограничивает возможность ее частого проведения. По нашим данным, показатели ASCA не различались в зависимости от эндоскопической и гистологической активности БК ( $p = 0,637$  и  $p = 0,830$  соответственно). В крупном исследовании на педиатрической когорте было показано, что у пациентов, не достигших заживления СО, уровень ASCA-IgG коррелирует с эндоскопическим индексом SES-CD ( $p = 0,005$ ) [72]. В этом же исследовании было показано, что ASCA не является маркером, который быстро меняется в ответ на терапию или отражает краткосрочные колебания активности. Соответственно, перечисленные факторы указывают на ограниченную полезность ASCA для мониторинга эндоскопической и гистологической активности БК.

В текущем исследовании высокие показатели ASCA-IgA в дебюте БК оказались статистически значимым предиктором эскалации терапии: средние уровни данного маркера были выше у детей, которым потребовалось назначение ГИБТ (Me 49 ед/л [40–94],  $n = 16$  против Me 32 ед/л [7–77],  $n = 23$ ,  $p = 0,038$ ). Ключевым аспектом, связывающим ASCA с решением о назначении биологической терапии, является ассоциация ASCA-позитивности с тяжелым и распространенным фенотипом заболевания. Согласно нашим данным, ASCA-позитивные дети уже на момент дебюта имеют более высокий риск распространенного поражения кишечника и клинически выраженного

заболевания. Именно такие пациенты, как правило, являются кандидатами для раннего назначения биологической терапии в соответствии с концепцией деэскалационного подхода. Исследования показывают, что ASCA-позитивные пациенты, получающие биологическую терапию, имеют более низкий риск рецидива и большие шансы на устойчивую, долгосрочную ремиссию [21, 37, 92].

Исследований, посвященных оценке ANCA и ASCA в динамике и изучению факторов, влияющих на изменение серологического статуса, крайне мало и в большинстве случаев подтверждаются результатами, полученными на взрослой популяции [14, 29, 80, 122, 124, 127]. В ходе настоящего исследования установлено, что большинство пациентов с ЯК (76,5%) сохраняют положительный статус ANCA при оценке в динамике. У 4 пациентов произошла сероконверсия в отрицательный статус: двое получали препараты 5-АСК и находились в клинической ремиссии, двое получали глюкокортикостероиды (один — в ремиссии, один — в фазе обострения). У одного пациента отмечена сероконверсия ANCA с отрицательного статуса в положительный на фоне терапии 5-АСК при клинической ремиссии. В крупном систематическом обзоре 2024 года показано, что уровни ANCA могут снижаться у взрослых пациентов с ЯК на фоне терапии ГКС и после колэктомии, тем не менее, конкретные факторы, доказано влияющие на изменение серологического статуса, не были установлены [81].

У пациентов с болезнью Крона исходно положительный статус по ASCA сохранялся через 6 месяцев в 70% случаев. У 3 детей зарегистрирована сероконверсия в отрицательный статус: двое получали ГИБТ (один находился в

ремиссии, один — в обострении), один — глюкокортикостероиды и находился в ремиссии. По данным литературы, статус ASCA у детей с БК является довольно стабильным и лишь в незначительной степени меняется с течением заболевания [37, 60]. В то же время, единичные исследования у детей показывают, что уровни ASCA могут значительно снижаться при приеме ГИБТ и достижении эндоскопической ремиссии [37].

Таким образом показано, что серопозитивность по ANCA и ASCA не зависит от текущей клинической активности заболевания.

Ввиду малого количества пациентов в каждой из подгрупп нам не удалось оценить влияние получаемой терапии на изменение серологического статуса. Аналогично, представилось невозможным оценить динамику серологических показателей в зависимости от эндоскопической активности, так как показания к повторной илеоколоноскопии у детей значительно сужены. Таким образом, определение закономерности изменения показателей антител и факторов, влияющих на это, представляет большой интерес для дальнейших исследований.

Последние исследования демонстрируют, что серологическое тестирование на ANCA и ASCA неинформативно при скрининге пациентов с неспецифическими гастроинтестинальными симптомами, дифференциальной диагностике БК и ЯК без предварительного проведения стандартных диагностических тестов, определении распространенности поражения и мониторинге ответа на специфическую терапию [85, 127, 141]. Таким образом, ANCA и ASCA играют лишь вспомогательную роль и не должны рассматриваться как самостоятельные диагностические тесты.

Альтернативными сывороточными маркерами могут стать: GAB, anti-GP2, anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG, anti-MAA-IgG. Из перечисленных антител anti-GP2 оказался характерным для БК. В то же время, GAB, anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG и anti-MAA-IgG показали себя как специфичные и информативные маркеры ЯК у детей. Частота выявляемости данных маркеров была достоверно выше в группе как пациентов с ВЗК в целом, так и в группах детей с БК и ЯК по отдельности, по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,005$  во всех случаях).

Наши данные по диагностической точности anti-GP2 для дифференциальной диагностики БК и ЯК (Se 55,6% и Sp 91,2%) оказались сопоставимы с данными, опубликованными в предыдущих работах. Согласно литературным данным, чувствительность определения антител к GP2 для БК варьировалась от 10 до 34%, специфичность – от 81 до 98% [8, 50, 66, 102, 122]. Большинство исследований среди взрослых пациентов демонстрируют высокую специфичность, но низкую чувствительность anti-GP2, что позволяет потенциально использовать их в качестве диагностического теста, но не скринингового [8, 50].

В нашем исследовании не была установлена взаимосвязь значений средних уровней anti-GP2 в зависимости от возраста пациентов на момент дебюта заболевания (как при ЯК, так и при БК), что согласуется с результатами ранее опубликованных работ [50, 66, 102]. Исследование М. Shpoliansky и соавт. единственное, описывающее взаимосвязь показателей anti-GP2 с более ранним возрастом манифестации БК [8].

В результате корреляционного анализа была выявлена прямая связь между уровнями anti-GP2 и клинической активностью БК по шкале PCDAI ( $r_{xy} = 0,582$ ,  $p = 0,011$ ). В большинстве исследований описана связь anti-GP2 с илеоцекальной локализацией при БК [8, 50, 117]. Иммунный ответ на GP2 преимущественно связан с поражением подвздошной кишки [99]. Мы не обнаружили связи между anti-GP2 и локализацией заболевания ( $p = 1,000$ ), что согласуется с исследованием Д. А. Кузнецовой и соавт. у взрослых пациентов [66].

Уровни anti-GP2 были выше у детей с осложненными (стенозирующей и пенетрирующей) формами БК (Me 16,3 нг/мл [15,7–16,9]) по сравнению с детьми с неосложненными формами БК (Me 7,1 нг/мл [5,8–10,9],  $p = 0,012$ ). Пациенты с БК с высокими уровнями anti-GP2 также чаще переносили хирургические вмешательства по поводу осложнений заболевания (Me 15,3 нг/мл [14,4–17,4],  $n = 5$  против Me 7,8 нг/мл [5,7–10,4],  $n = 13$ ,  $p = 0,002$ ). Впервые нами было установлено пороговое значение anti-GP2 (11,2 нг/мл), выше которого прогнозировалась высокая вероятность хирургического вмешательства (Se и Sp составили 100% и 84,6% соответственно). Полученные нами данные сопоставимы с данными ранее опубликованных исследований, в которых высокие уровни anti-GP2 ассоциированы с высокой активностью заболевания, осложненными формами БК и потребностью в хирургическом вмешательстве [8, 50, 66, 102, 117, 122].

При оценке корреляции anti-GP2 с лабораторными параметрами была установлена прямая связь между антителами и значениями ФК ( $\rho = 0,658$ ,  $p = 0,003$ ) у пациентов с БК, что согласуется с результатами ранее опубликованных

исследований [66]. Подобная корреляция имеет глубокое патогенетическое обоснование [66, 82]. ФНО- $\alpha$  индуцированное воспаление слизистой оболочки кишечника приводит к усилению синтеза GP2 клетками поджелудочной железы, а соответственно, и антител к ним [82]. Это усиливает бактериальную адгезию и способствует нейтрофильной инфильтрации стенки слизистой оболочки кишечника, маркером которой и является фекальный кальпротектин [66]. Таким образом, возникает связь, при которой высокий уровень анти-GP2 способствует поддержанию воспаления, а высокий уровень кальпротекина отражает его интенсивность.

В настоящем исследовании средние показатели anti-GP2 оказались выше у детей с умеренной эндоскопической активностью по шкале SES-CD по сравнению с детьми с минимальной эндоскопической активностью (Me 11,1 нг/мл [7,4–14,7],  $n = 12$  против Me 6,3 нг/мл [5,7–6,5],  $n = 5$ ,  $p = 0,043$ ). При этом, чувствительность и специфичность составили 58,3 и 100% соответственно.

Продукция антител к GP2, вероятно, не является первичным патогенетическим фактором воспаления слизистой оболочки кишечника. Предполагается, что anti-GP2 усиливают уже имеющееся повреждение эпителия за счет повышения бактериальной инвазии [66, 82, 123]. В этой связи anti-GP2 могут рассматриваться как потенциальное дополнение к другим диагностическим тестам при мониторинге эндоскопической активности БК и оценке заживления слизистой оболочки.

Пациенты с БК, которым потребовалось назначение ГИБТ, имели более высокие показатели anti-GP2 в дебюте заболевания (Me 11,2 нг/мл [11,2–16,6],  $n =$

7) по сравнению с пациентами, у которых эскалация терапии не проводилась (Ме 6,4 нг/мл [5,6–8,3],  $n = 11$ ,  $p = 0,006$ ). В публикациях, доступных для прочтения, отсутствуют исследования, рассматривающие anti-GP2 как предиктор необходимости эскалации терапии, однако в отдельных сообщениях отмечается снижение уровня anti-GP2 в динамике на фоне биологической терапии [9, 28, 71, 82].

Таким образом, anti-GP2 представляют собой новый класс серологических маркеров, демонстрирующих высокую клиническую значимость при БК у детей. Благодаря высокой специфичности, ассоциации с фенотипом заболевания и потребностью в назначении ГИБТ, anti-GP2 представляют собой перспективный инструмент для диагностики, стратификации риска и мониторинга пациентов с БК.

Другим перспективным неинвазивным маркером ВЗК являются антитела к бокаловидным клеткам кишечника – GAB. Настоящее исследование показало, что GAB являются специфичными маркерами ЯК, но не БК (Se 55% и Sp 92,3%). Данные результаты согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, проводившихся среди взрослых пациентов [40, 66, 98]. Согласно этим данным, антитела к бокаловидным клеткам демонстрируют чувствительность 12–46% и специфичность 89–100% у взрослых пациентов с ВЗК [66, 98].

Также было обнаружено, что GAB дифференцируют подгруппы ВЗК: ЯК и БК с Se 61% и Sp 91,2%, что противоречит результатам, полученным Д. А. Александровой и соавт. и свидетельствующим о том, что диагностические

характеристики GAB у пациентов с БК и ЯК не имели достоверно значимых различий [66].

Показатели GAB были значительно выше у детей с панколитом, чем с левосторонним колитом/проктитом, в группе ЯК: Me 191,4 нг/мл [155,1–218,5],  $n = 22$ , против Me 119,5 нг/мл [112,3 – 153,6],  $n = 12$ ,  $p = 0,003$ . Публикаций, касающихся связи GAB с локализацией поражения при ЯК, в доступной литературе нами не обнаружено. Полученные нами результаты связаны, вероятно, с большим количеством антигенных мишеней у детей с тотальным поражением слизистой оболочки, так как бокаловидные клетки наиболее многочисленны в толстой кишке, особенно в криптах, и их количество увеличивается в дистальных отделах.

В настоящем исследовании не удалось установить корреляции между GAB и локализацией поражения при БК ( $p = 0,522$ ). Большинство авторов считают, что высокие показатели GAB ассоциированы с терминальным илеитом у пациентов с БК [66, 98]. Так, результаты исследования Д. А. Александровой и соавт. демонстрируют, что серопозитивность по GAB связана с высокой частотой хирургического вмешательства у пациентов с БК [66]. Наше исследование не подтверждает подобной зависимости, несмотря на то, что дети, перенесшие хирургическое вмешательство, в среднем имели более высокие уровни GAB (Me 121,2 нг/мл [111,7–121,7] против Me 96,1 нг/мл [87,3–114,7],  $p = 0,153$ ). Подобные результаты в группе БК связаны, вероятно, с небольшим объемом выборки и тем фактом, что малая часть детей с БК имели терминальный илеит и подверглись оперативному вмешательству ( $n = 5$  в обоих случаях). Таким образом, требуются

дальнейшие исследования GAB у детей с БК для определения их связи с клиническими формами и фенотипами БК.

В ходе проспективного наблюдения не было установлено взаимосвязи высоких значений GAB и интенсификации терапии ( $p = 0,342$ ), а также отсутствием эндоскопической ремиссии ( $p = 0,695$ ).

Таким образом, GAB неинформативны для рутинного скрининга ВЗК из-за своей низкой чувствительности. GAB – это дополнительный маркер для сложных дифференциально-диагностических случаев. В этом заключается его основное клиническое значение.

В качестве следующего маркера, выбранного для исследования, были антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-MAA-IgG). Исследований, посвященных диагностической роли anti-MAA-IgG при ВЗК, крайне мало. Результаты большинства доступных исследований получены у взрослых [78, 87, 122]. В нашем исследовании показатели anti-MAA-IgG у пациентов с ЯК и БК превышали таковые показатели контрольной группы (Se и Sp соответственно 55 и 90,4%), при этом в случае ЯК уровни антител были выше, чем в случае БК (Se и Sp соответственно 61,1 и 88,2%), что позволяет рассматривать anti-MAA-IgG как маркер, более характерный для ЯК. В аналогичном исследовании М. J. Duryee и соавт. уровни anti-MAA-IgG также были значительно выше у пациентов с ЯК по сравнению с пациентами контрольной группы (как у детей, так и у взрослых), а также у пациентов с БК, только в педиатрической когорте (Se и Sp соответственно 95,5 и 72,3%) [78].

При сравнении показателей anti-MAA-IgG в зависимости от локализации ЯК были выявлены статистически значимые различия: средние уровни anti-MAA-IgG были выше у детей с тотальным колитом (Me 37,7 нг/мл [29,5–52,3],  $n = 22$ ) по сравнению с детьми с левосторонним колитом (Me 16 нг/мл [12,3–37],  $n = 12$ ),  $p = 0,032$ . Наши данные согласуются с данными исследования М. J. Duryee и соавт., в котором высокие значения anti-MAA-IgG были ассоциированы с распространенным поражением толстой кишки при ЯК у взрослых [78]. Основным фактором, объясняющим связь значения anti-MAA с протяженностью поражения толстой кишки при ЯК, является интенсивная продукция МАА в слизистой толстой кишки, где данный эпитоп выступает антигенной мишенью для образования специфических антител. Таким образом, повышение уровня anti-MAA при тотальном ЯК следует рассматривать как прямое отражение патофизиологических особенностей заболевания.

Не было обнаружено статистически значимых различий между anti-MAA-IgG и клинической активностью ЯК по шкале PUCAI ( $p = 0,272$ ,  $p = 0,119$ ). В группе пациентов с БК высокие значения anti-MAA-IgG были ассоциированы с высокой клинической активностью по шкале PCDAI ( $p = 0,010$ ), тем не менее не было обнаружено связи с другими клиническими характеристиками БК. Данные результаты могут быть объяснены тем фактом, что у большинства пациентов с БК в нашей когорте отмечалось сочетанное поражение подвздошной и толстой кишки, а последняя, как было нами отмечено, является скоплением антигенных эпитопов для anti-MAA-IgG.

Средние показатели anti-МАС-IgG (Me 58,7 нг/мл [51,4–62,7], n = 3) были выше у детей с ЯК с поражением суставов по сравнению с детьми с ЯК без поражения суставов (Me 34,3 нг/мл [19,3–44,0], n = 31) или с иными внекишечными проявлениями ( $p = 0,039$ ). Примечательно, что большинство опубликованных работ, касающихся антител к МАС, посвящены их роли в диагностике ревматоидного артрита [87, 90], что поддерживает возможную вовлеченность этих аутоантител в патогенез внекишечных суставных проявлений. Необходимы дальнейшие исследования на более однородных когортах пациентов с ЯК с поражением суставов, с тем чтобы установить, связаны ли антитела к МАС конкретно с повреждением суставов или они являются индикатором острого воспалительного процесса.

Показатели СОЭ и СРБ широко используются в качестве белков острой фазы, являются индикаторами преимущественно острого воспаления и отражают клиническую активность ВЗК [18, 108, 122]. Альбумин является отрицательным маркером острой фазы воспаления, и его снижение наблюдается во время активного заболевания [108]. В настоящем исследовании была обнаружена прямая связь anti-МАС-IgG со значениями СОЭ, СРБ, лейкоцитов и тромбоцитов и отрицательная связь с концентрацией сывороточного альбумина при ЯК, но не при БК. Таким образом, можно предположить, что anti-МАС-IgG могут потенциально использоваться как маркер системной воспалительной реакции при ЯК.

Не было обнаружено взаимосвязи между anti-МАС-IgG и эндоскопической, и гистологической активностью как при ЯК ( $p = 0,879$  и  $p = 0,578$  соответственно),

так и при БК ( $p = 0,614$  и  $p = 0,670$  соответственно). Ни в одной из ранее опубликованных работ подобная связь не оценивалась. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения зависимости показателей anti-МАО-IgG от эндоскопической и гистологической активности ВЗК.

Высокие показатели anti-МАО-IgG в дебюте заболевания оказались статистически значимым предиктором последующей потребности в назначении ГКС у пациентов с ЯК. За весь период наблюдения ГКС были назначены 10 пациентам, Me anti-МАО-IgG у детей с последующим назначением ГКС составила 49,9 нг/мл [42,7–58,2] против Me 29,8 нг/мл [14,5–37,1] у детей, не потребовавших эскалации терапии ( $p = 0,005$ ). За период наблюдения колоноскопия повторно выполнялась 17 пациентам с ЯК, из них 13 детей, у которых не была достигнута эндоскопическая ремиссия, имели более высокие исходные значения anti-МАО-IgG (Me 44,2 нг/мл [32,1–54,7]) по сравнению с детьми, достигшими ремиссии (Me 19,3 нг/мл [14,1–24,4]  $p = 0,049$ ). Несмотря на отсутствие связи уровней anti-МАО-IgG с эндоскопической картиной в дебюте ЯК, полученные данные свидетельствуют о том, что высокие уровни anti-МАО-IgG являются предиктором сохраняющейся эндоскопической активности в проспективном наблюдении.

Антитела IgG к МАО – это новый, высокочувствительный серологический маркер, перспективный для дифференциальной диагностики ЯК и БК. К их основным преимуществам относятся высокая стабильность антигенной мишени (МАО-аддукты), неинвазивный метод определения, а также установленная ассоциация с клинической и лабораторной активностью ЯК.

Другим, потенциально информативным в диагностике ВЗК маркером являются антитела к интегину  $\alpha\nu\beta 6$  (anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG). Опубликованные исследования демонстрируют высокую чувствительность антиинтегриновых антител в диагностике ЯК, однако их специфичность существенно варьируется, особенно при использовании пациентов с БК в качестве группы сравнения [57, 77, 133]. По нашим данным, anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG позволяют дифференцировать пациентов с ВЗК и здоровых лиц с Se 65% и Sp 92,3%. Для дифференциальной диагностики ЯК и БК Se и Sp составили 55,6 и 85,3% соответственно. В исследовании Т. Kuwada и соавт. Se и Sp anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG при ЯК достигали 92 и 94,8% (по сравнению с группой контроля), тогда как в работе N. Rydell и соавт., при сравнении группы пациентов с ЯК с пациентами с БК, Se и Sp составили 76,3 и 79% соответственно [33, 57, 77, 133]. Различия в полученных результатах, вероятно, обусловлены особенностями применяемых методик и характеристиками выборок, поскольку указанные исследования проводились преимущественно у взрослых пациентов. Таким образом, определение anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG может быть полезно при первичной постановке диагноза и в дифференциальной диагностике ВЗК в сложных клинических случаях.

Показатели anti- $\alpha\nu\beta 6$ -IgG были значительно выше у детей с ЯК, имеющих тяжелые клинические проявления, в частности выраженное ректальное кровотечение и интенсивные абдоминальные боли ( $p = 0,805$ ,  $p = 0,738$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Интегрин  $\alpha\nu\beta 6$  является важным структурным компонентом эпителиального барьера кишечника, а аутоантитела, связываясь с ним, нарушают его функцию, что приводит к потере барьерной целостности и запуску

патологического воспалительного каскада [77]. Таким образом, антитела к интегринам  $\alpha\text{v}\beta 6$  выступают не только в роли пассивного серологического маркера, но и рассматриваются в качестве активного участника патогенеза ЯК, что объясняет их высокие уровни у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями.

Сравнительный анализ уровней anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у пациентов с БК в зависимости от клинических параметров не выявил значимых различий, что согласуется с результатами исследования N. Rydell и соавт., выполненного у взрослых пациентов с БК [57]. В работах [33, 57] демонстрируются более высокие уровни anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у пациентов с активным ЯК по сравнению с пациентами в ремиссии. Однако в настоящем исследовании провести аналогичный анализ не представлялось возможным, поскольку в выборку были включены дети исключительно с впервые клинически активным ЯК. Для оценки перспективности данного биомаркера в мониторинге рецидивов язвенного колита у детей необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Нами проанализированы уровни anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG в зависимости от тяжести эндоскопического поражения при ЯК и БК по шкалам UCEIS и SESCD соответственно. Значения anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG у пациентов с ЯК коррелировали с эндоскопической активностью ( $\rho = 0,381$ ,  $p = 0,004$ ). В группе БК высокие значения anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG также ассоциировались с более выраженной эндоскопической активностью по шкале SES-CD ( $r_{\text{xy}} = 0,595$ ,  $p = 0,009$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG связаны с эндоскопической активностью ЯК и БК, что согласуется с результатами,

описанными Т. Kuwada и N. Rydell и соавт. [33, 57, 77, 91]. При оценке взаимосвязи уровней anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG с гистологической активностью по индексу Geboes у пациентов с ЯК выявлена прямая корреляция ( $\rho = 0,558$ ,  $p < 0,001$ ), что косвенно подтверждает роль аутоантител к интегринам  $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG в нарушении целостности слизистой оболочки кишечника. В ходе проспективного наблюдения не было выявлено значимых различий уровней anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG в зависимости от проводимой терапии у пациентов с ЯК и БК.

Таким образом, в рамках данного исследования высокие показатели anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG не зарекомендовали себя в качестве надежного предиктора необходимости эскалации терапии. В то же время, по данным А. Е. Livanos и соавт., высокие значения anti- $\alpha\text{v}\beta 6$ -IgG рассматриваются как фактор риска для интенсификации лечения [31], что, вероятно, связано с различиями в объеме выборки и длительности наблюдения [77]. Следовательно, прогностическое значение антител IgG к интегринам  $\alpha\text{v}\beta 6$  требует дальнейшего изучения на более крупных педиатрических когортах.

Вышеописанные результаты свидетельствуют о том, что ни один из исследованных маркеров по отдельности не обладает достаточной диагностической точностью для надежной дифференциации подтипов ВЗК. В связи с этим были проанализированы различные сочетания серологических показателей, отобраны комбинации с наилучшими операционными характеристиками и на их основе построены соответствующие прогностические модели.

Для определения вероятности ЯК предложено уравнение (6):

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

где  $z = 4,515 + 0,350 \times \text{anti-MAA-IgG, нг/мл} + 0,796 \times \text{ANCA, ед/мл} - 0,201 \times \text{ASCA IgA, ед/мл}$ . Чувствительность и специфичность данной прогностической модели составили 83,3 и 100 % соответственно.

Для определения вероятности БК предложено уравнение (7):

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

где  $z = -3,983 + 0,406 \times \text{anti-GP2, нг/мл} + 0,085 \times \text{ASCA IgA, ед/мл} + 0,045 \times \text{ASCA IgG, ед/мл} - 1,993 \times \text{ANCA, ед/мл}$ . Чувствительность и специфичность данной прогностической модели составили 88,9 и 100% соответственно.

Таким образом, результаты проведённого исследования показывают, что изученные серологические биомаркеры являются важным вспомогательным диагностическим инструментом при ВЗК и демонстрируют высокую диагностическую эффективность, сопоставимую, а в ряде случаев и превосходящую таковую у традиционно применяемых ANCA и ASCA. Anti-GP2 показал себя высокоинформативным маркером БК у детей; его показатели были ассоциированы с высокой клинической активностью и осложненным фенотипом заболевания. Также высокие уровни anti-GP2 оказались предиктором хирургического вмешательства и эскалации терапии до ГИБТ у детей с БК. Прочие антитела - GAB, anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6-IgG}$  - показали себя эффективными маркерами для диагностики ЯК и стратификации риска детей с ЯК. Высокие уровни GAB и anti-MAA-IgG ассоциировались с тотальным колитом.

Повышенные показатели anti-МАА-IgG коррелировали с лабораторными маркерами системного воспаления (СОЭ, С-реактивный белок, лейкоциты, тромбоциты), снижением сывороточного альбумина и персистенцией эндоскопической активности. Высокие уровни anti- $\alpha\upsilon\beta 6$ -IgG отмечались у детей с тяжелыми клиническими проявлениями ЯК: выраженным ректальным кровотечением и интенсивной абдоминальной болью, а также с умеренной/высокой эндоскопической активности по шкале UCEIS. Из перечисленным маркеров ЯК, высокие уровни anti-МАА-IgG в дебюте заболевания оказались достоверным предиктором интенсификации терапии до ГКС у детей с ЯК.

На основании анализа имеющейся теоретической и практической научной базы, а также в результате собственных исследований по теме диссертации были сделаны основополагающие выводы, касающиеся практической значимости и новизны проведенного научного изыскания, а также сформулированы практические рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1. Серологические маркеры (ANCA, GAB, anti-MAA IgG, anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  IgG, ASCA IgA/IgG, anti-GP2) при изолированном определении обладают высокой специфичностью и недостаточной чувствительностью для дифференциальной диагностики ВЗК у детей. Их комбинированное применение улучшает диагностические характеристики при дифференциальной диагностике ЯК и БК: ANCA/anti-MAA-IgG/ASCA-IgA (Se 83,3%, Sp 100%) и ASCA-IgA/ASCA-IgG/anti-GP2/ANCA (Se 88,9%, Sp 100%).

2. Положительный статус ANCA и ASCA сохраняется при динамическом наблюдении у большинства пациентов с ЯК (76,5%) и БК (70%) и не зависит от стадии заболевания.

3. Определение GAB, anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG у детей с ЯК подтвердило их клинико-диагностическую значимость. Уровень GAB  $\geq 167,4$  нг/мл ассоциировался с тотальным поражением толстой кишки (Se 72,7%, Sp 83,3%). Повышенные концентрации anti-MAA-IgG выявлялись при тотальном колите ( $p = 0,032$ ), коррелировали с лабораторными маркерами системного воспаления, гипоальбуминемией и персистирующей эндоскопической активностью заболевания ( $p < 0,005$  во всех случаях). Высокие уровни anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG определялись у детей с выраженным ректальным кровотечением и интенсивной абдоминальной болью ( $p < 0,001$ ), а также при умеренной и высокой эндоскопической активности по шкале UCEIS ( $p = 0,004$ ).

4. Определение уровня anti-GP2 продемонстрировало наибольшую информативность у детей в дебюте болезни Крона. Уровень anti-GP2

положительно коррелировал с клинической активностью заболевания по шкале PCDAI ( $r = 0,582$ ;  $p = 0,011$ ) и концентрацией фекального кальпротектина ( $p = 0,658$ ;  $p = 0,003$ ), был выше при осложнённом течении болезни по сравнению с неосложнённым ( $p = 0,012$ ) и ассоциировался с умеренной эндоскопической активностью по шкале SES-CD ( $p = 0,043$ ).

5. Высокие уровни anti-MAA-IgG и anti-GP2 в дебюте ВЗК ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания. При ЯК anti-MAA-IgG  $\geq 45,1$  нг/мл прогнозировал эскалацию терапии до системных глюкокортикостероидов (Se 85,7%, Sp 88,9%); при БК anti-GP2  $\geq 10,4$  и  $\geq 11,2$  нг/мл — назначение ГИБТ и хирургическое вмешательство соответственно (Se 100 % в обоих случаях, Sp 81,8 и 84,6% соответственно).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с недифференцированным колитом, а также в случаях ВЗК, когда по результатам полного комплексного обследования в дебюте заболевания не удаётся достоверно верифицировать форму ВЗК, рекомендуется определение уровней антител к GP2, МАА (anti-МАА IgG) и интегрину  $\alpha\beta6$  (anti- $\alpha\beta6$  IgG) в качестве дополнительных серологических маркеров дифференциальной диагностики.

2. У детей с язвенным колитом уровень антител к модифицированному аддуктам альбумину (anti-МАА IgG) более 45,1 нг/мл в сочетании с признаками клинической и эндоскопической активности заболевания рекомендуется рассматривать как дополнительный неблагоприятный прогностический фактор при выборе тактики лечения. При необходимости данный показатель следует учитывать при принятии решения о более ранней эскалации терапии, включая назначение системных глюкокортикостероидов.

3. У детей с болезнью Крона уровень антител к GP2 (anti-GP2) более 10,4 нг/мл рекомендуется рассматривать как дополнительный прогностически неблагоприятный фактор при стратификации риска, что может служить основанием для выбора более интенсивной терапевтической стратегии, раннего назначения генно-инженерной биологической терапии и проведения более тщательного клинико-эндоскопического и лучевого мониторинга с целью профилактики осложнённых и хирургически значимых форм заболевания..

4. Детям с воспалительными заболеваниями кишечника при динамическом наблюдении не рекомендуется рутинное повторное определение ANCA и ASCA

(IgA и IgG) в качестве маркеров мониторинга ответа на терапию, поскольку динамика их уровней не отражает текущей активности заболевания.

5. Педиатрам и гастроэнтерологам при дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника и стратификации риска осложнённого течения рекомендуется использовать разработанный алгоритм и прогностические модели.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с оценкой расширенной панели серологических маркеров (ANCA, ASCA IgA/IgG, anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG и anti- $\alpha\beta$ 6-IgG) в многоцентровых исследованиях для уточнения их диагностической и прогностической значимости при ВЗК у детей. Необходимо также изучить динамику антител в связи с активностью заболевания, ответом на терапию и отдалёнными исходами для стратификации риска и персонализации ведения пациентов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5 - АСК – 5-аминосалициловая кислота

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БК – болезнь Крона

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

МАО – малоновый диальдегид-ацетальдегид

МДА – малоновый диальдегид

МНО – международное нормализованное отношение

ОАК – общеклинический анализ крови

ПТИ – протромбиновый индекс

СО – слизистая оболочка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – фекальный кальпротектин

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ЯК – язвенный колит

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ASCA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*

Anti-GP2 – антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы

Anti-MAA-IgG – антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду

Anti- $\alpha v \beta 6$ -IgG – антитела к интегрину  $\alpha v \beta 6$

AUC – area under the curve (площадь под ROC-кривой)

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (твердофазный иммуноферментный анализ)

GAB – антитела к бокаловидным клеткам

PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index (педиатрический индекс активности болезни Крона)

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (педиатрический индекс активности язвенного колита)

Se – чувствительность

SES-CD – Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (простая эндоскопическая шкала для болезни Крона)

Sp – специфичность

UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (эндоскопический индекс активности язвенного колита)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, при анкилозирующем спондилите: связь с клинике-лабораторными маркерами воспаления / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, П.И. Кулакова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2025. – № 34. – С. 28-32.
2. Болезнь Крона у детей. Клинические рекомендации РФ 2024 / Разработчики: Союз педиатров России; Российская ассоциация детских хирургов; Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов // МедЭлемент: сайт. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-крона-у-детей-кр-рф-2024/18488> (дата обращения 21.05.2026).
3. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: современная концепция и вклад в представление о заболевании / И.Г. Бакулин, М.И. Скалинская, Е.В. Сказываева [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 1(53). – С. 71-93.
4. Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови / Т.Я. Вахитов, С.В. Кононова, Е.В. Демьянова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20, № 6. – С. 21-32.
5. Даурова Б.А. Роль микробиоты в патофизиологии кишечных заболеваний: влияние дисбиоза на развитие воспалительных заболеваний кишечника / Б.А. Даурова, Д.А. Нажева, З.К. Меретукова // Актуальные вопросы науки и образования. – 2025. – № 1. – С. 30-33.

6. Детская гастроэнтерология. Национальное руководство / С.В. Бельмер, А.Ю. Разумовский, А.И. Хавкин [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 864 с.
7. Камалова А.А. Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы) / А.А. Камалова, М.А. Ханафина, Г.А. Гарина // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 309-317.
8. Клинико-диагностическая и прогностическая значимость панкреатических аутоантител и антител к бокаловидным клеткам кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника / Д.А. Кузнецова, С.В. Лапин, О.Б. Щукина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2025. – № 5. – С. 26-33.
9. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Г.В. Лукина, А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 228-235.
10. Козлова И.В. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника / И.В. Козлова, М.М. Кудишина, А.Л. Пахомова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9. – С. 4-9.
11. Колоректальный рак при воспалительных заболеваниях кишечника в Санкт-Петербурге: результаты аналитического исследования / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых, А.В. Кокорев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 9(217). – С. 138-149.
12. Костоглод Т.В. Новый взгляд на патогенез и возможности лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний с позиции роли интестинального барьера и синдрома повышенной кишечной проницаемости / Т.В. Костоглод, Т.С.

Кролевец, М.А. Ливзан // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 82-88.

13. Кузнецова Д.А. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / Д.А. Кузнецова, С.В. Лапин, О.Б. Щукина // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 6. – С. 364-374.

14. Прогностическая ценность ASCA и ANCA при воспалительных заболеваниях кишечника / Д.А. Кузнецова, С.В. Лапин, О.Б. Щукина [и др.] // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 37-46.

15. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей / Е.А. Корниенко, А.И. Хавкин, Е.Н. Федулова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 11. – С. 100-134.

16. Ретроспективная оценка клинико-диагностической ценности серологических маркеров у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / М.А. Ханафина, А.А. Камалова, Г.А. Гарина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20, № 2. – С. 24-30.

17. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 1): роль иммунной системы, генетических и эпигенетических факторов / А.И. Хавкин, К.М. Николайчук, Е.В. Шрайнер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 12. – С. 148-163.

18. Ханафина М.А. Клиническое значение антител к интегину  $\alpha v\beta 6$  у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / М.А. Ханафина, А.А. Камалова, И.Х. Валеева // Практическая медицина. – 2026. – Т. 24, № 1. – С. 108-114.
19. Язвенный колит у детей. Клинические рекомендации РФ 2024 / Разработчики: Союз педиатров России; Российская ассоциация детских хирургов; Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов // МедЭлемент: сайт. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/язвенный-колит-у-детей-кр-рф-2024/18519?ysclid=mpf4f2ddjs649222761> (дата обращения 21.05.2026).
20. A Multiparametric Method Improves the Serological Characterization of Inflammatory Bowel Diseases: Preliminary Results from a Multicenter Eastern Europe Study / N. Panic, M. Marino, G. Hauser [et al.] // Gastrointest. Disord. – 2024. – Vol. 6. – P. 152-163.
21. A71 anti-saccharomyces cerevisiae antibodies as a prognostic biomarker in children with crohn's disease / A Chandrakumar, M Georgy, P Agarwal [et al.] // Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 2, № Suppl 2. – P. 142-144.
22. Aardoom M.A. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease / M.A. Aardoom, G. Veereman L. de Ridder // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 2529.
23. Adhesion of Enteropathogenic, Enterotoxigenic, and Commensal Escherichia coli to the Major Zymogen Granule Membrane Glycoprotein 2 / C. Bartlitz, R. Kolenda, J. Chilimoniuk [et al.] // J Appl Environ Microbiol. – 2022. – Vol. 88, № 5. – P. e0227921.

24. Age and Gender: Affecting the Positive Rates of Serum PAB and ANCA in Patients with Inflammatory Bowel Disease / Q. Chen, S. Huang, Y. Wu [et al.] // *Gastroenterol Res Pract.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 4963641.
25. Agrawal M. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world / M. Agrawal, T. Jess // *United European Gastroenterol J.* – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 1113-1120.
26. Alghoul Z. The Current Status of Molecular Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease / Z. Alghoul, C. Yang, D. Merlin // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1492.
27. An intercrypt subpopulation of goblet cells is essential for colonic mucus barrier function / E.E.L. Nyström, B. Martinez-Abad, L. Arike [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 372, № 6539. – P. 1590.
28. Analysis of the use of monoclonal antibodies in the treatment of Crohn's disease / A.V. Blagov, M.D. Sazonova, A.I. Ryzhkova [et al.] // *Antib Ther.* – 2026. – Vol. 9, № 2. – P. 101-118.
29. ANCA and ASCA Profiles in a Moroccan Population With Inflammatory Bowel Diseases / O. Abakarim, R. Klevor, L. El Moumou [et al.] // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 19-24.
30. Antibodies Against Glycoprotein 2 Are Specific Biomarkers for Pediatric Crohn's Disease / M. Shpoliansky, D. Roggenbuck, M. Pinsker [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2021. – Vol. 66, № 8. – P. 2619-2626.

31. Anti-Integrin  $\alpha\beta6$  Autoantibodies Are a Novel Biomarker That Antedate Ulcerative Colitis / A.E. Livanos, A. Dunn, J. Fischer [et al.] // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 164, № 4. – P. 619-629.
32. Anti-integrin  $\alpha\beta6$  autoantibodies are a potential biomarker for ulcerative colitis-like immune checkpoint inhibitor-induced colitis / M. Yokode, M. Shiokawa, H. Kawakami [et al.] // *Br J Cancer*. – 2024. – Vol. 130, № 9. – P. 1552-1560.
33. Anti-integrin  $\alpha\beta6$  IgG antibody as a diagnostic and prognostic marker in ulcerative colitis: A cross-sectional and longitudinal study defining a specific disease phenotype / E. Pertsinidou, B. Salomon, D. Bergemalm [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2025. – Vol. 19, № 5. – P. jjaf062.
34. Anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody reflects disease activity and predicts the response to steroid therapy in ulcerative colitis / Y. Aoyama, T. Inaba, S. Takahashi [et al.] // *BMC Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 325.
35. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Only Modestly More Common in Subjects Later Developing Crohn's Disease / L. Bodecker-Zingmark, L. Widbom, J. Hultdin [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2023. – Vol. 68, № 2. – P. 608-615.
36. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children with Crohn Disease / A. Chandrakumar, M. Georgy, P. Agarwal [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 82-87.
37. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody in Pediatric Crohn's Disease Patients without Mucosal Healing Is a Useful Marker of Mucosal Damage / M.J. Kim, E. Kim, B. Kang [et al.] // *Gut Liver*. – 2021. – Vol. 15, № 5. – P. 763-770.

38. ASCA and ANCA among Bedouin Arabs with inflammatory bowel disease, the frequency and phenotype correlation / N. Abu-Freha, W. Badarna, I. Sigal-Batikoff [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 153.
39. Association of Serum Malondialdehyde Levels with Lipid Profile and Liver Function in Patients with Inflammatory Bowel Disease / N. Merino de Paz, M. Carrillo-Palau, A. Hernández-Camba [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 10. – P. 1171.
40. Biological markers of disease activity in inflammatory bowel diseases / E. Szymanska, S. Szymanska, M. Dadalski, J. Kierkus // Prz Gastroenterol. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. 141-147.
41. Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Fibrostenosing Crohn's Disease: A Systematic Review / C.A. Steiner, J.A. Berinstein, J. Louissaint [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 20, № 4. – P. 817-846.
42. Buczyńska A. Prognostic Factors of Biologic Therapy in Pediatric IBD / A. Buczyńska, U. Grzybowska-Chlebowczyk // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, № 10. – P. 1558.
43. Capsule endoscopy in gastrointestinal disease: Evaluation, diagnosis, and treatment / B. Akpunonu, J. Hummell, J.D. Akpunonu, S. Ud Din // Cleve Clin J Med. – 2022. – Vol. 89, № 4. – P. 200-211.
44. Citrullinated and malondialdehyde-acetaldehyde-modified fibrinogen activates macrophages and promotes profibrotic responses in human lung fibroblasts / N. Aripova, M.J. Duryee, W. Zhou [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2025. – Vol. 328, № 1. – P. 134-147.

45. Classical serological markers in pediatric inflammatory bowel disease in Brazil / M. Rodrigues, C. Bueno, E.A. Lomazi [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 58, № 4. – P. 495-503.
46. Gupta A. Clinical indications of the use of antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in the evaluation of inflammatory bowel disease at an Academic Medical Center / A. Gupta, C. Derbes, J. Sellin // *Inflamm Bowel Dis.* – 2005. – Vol. 11, №10. – P. 898-902.
47. Classical serological markers in pediatric inflammatory bowel disease in Brazil / M. Rodrigues, C. Bueno, E.A. Lomazi [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 58, № 4. – P. 495-503.
48. Clinical significance of serum levels of Saccharomyces cerevisiae IgA, IgG and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases / Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevich, Yu.A. Gaydar [et al.] // *Gastroenterology.* – 2023. – Vol. 57, № 3. – P. 172-177.
49. Clinical Validity of Anti-Proteinase 3 Antibodies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Short Meta-Analysis / C. Andalucía, L. Martínez-Prat, C. Bentow [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13, № 24. – P. 3682.
50. Combining Cytokine-Related Biomarkers to Better Define Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist Response in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Cohort Study / E. Rooney, G.R. Dela Cruz, T. Ponich [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology.* – 2026. – Vol. 17, № 2. – P. e00960.

51. Comparative analysis of population with positive anti-gliadin antibody and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody / X. Liu, M. Zhang, Y. Hu [et al.] // Pak J Med Sci. – 2026. – Vol. 42, № 3. – P. 704-708.
52. Concordance of phenotypic characteristics among patients with familial Crohn's disease in China / X.X. Deng, M.Z. Lin, X. Gao [et al.] // J Dig Dis. – 2024 – Vol. 25, № 7. – P. 444-452.
53. Conrad M.A. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies / M.A. Conrad, J.R. Kelsen // Curr Gastroenterol Rep. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 36.
54. C-Reactive Protein/Albumin Ratio at Diagnosis of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Center Study / A. Glapa-Nowak, M. Szczepanik, A. Banaszkiwicz [et al.] // Med Sci Monit. – 2022. – Vol. 28. – P. e937842.
55. Critical Signaling Transduction Pathways and Intestinal Barrier: Implications for Pathophysiology and Therapeutics / J. Gao, B. Cao, R. Zhao [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16, № 9. – P. 1216.
56. Declining Bowel Surgery Rates and Predictors for Surgery of Crohn's Disease: A Prospective Inception Cohort in Eastern China / W. Hu, S.Y. Li, J.J. Luo [et al.] // J Dig Dis. – 2025. – Vol. 16, № 7-8. – P. 348-358.
57. Development of a scoring system for predicting the severity of ulcerative colitis / J. Zeng, X. Gao, W. Ge [et al.] // Arab J Gastroenterol. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 211-217.

58. Diagnostic accuracy of anti-integrin  $\alpha\text{v}\beta 6$  in ulcerative colitis: a diagnostic meta-analysis / M. Nisar, A.R. Awan, A. Ahmad [et al.] // *Gastroenterol.* – 2025. – Vol. 61, № 1. – P. 1-15.
59. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis / T. Mizuochi, K. Arai, T. Kudo [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 36, № 6. – P. 1538-1544.
60. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease / Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, [et al.] // *Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 115, № 4. – P. 822-829.
61. Diagnostic and clinical significance of antigen-specific pancreatic antibodies in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis / K. Gkiouras, M.G. Grammatikopoulou, X. Theodoridis [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 246-265.
62. Diagnostic utility of anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) and Interferon- $\gamma$  assay in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis / Y.S. Kim, Y.H. Kim, W.H. Kim [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2011. – Vol. 412, № 17-18. – P. 1527-1532.
63. Diagnostic utility, disease activity, and disease phenotype correlation of serum ASCA, pANCA, and PR3-ANCA in pediatric inflammatory bowel disease / J.M. Kim, Y.M. Choi, S.A. Jung, H.R. Yang // *J Pediatr (Rio J).* – 2024. – Vol. 100, № 2. – P. 204-211.
64. Diagnostic value of different serological markers and correlation analysis with disease phenotype in inflammatory bowel disease / H. Tang, B. Tan, B.B. Shen [et al.] //

Zhonghua Yi Xue Za Zhi [Chinese medical journal]. – 2022. – Vol. 102, № 47. – P. 3743-3748.

65. Diagnostic value of the antiglycoprotein-2 antibody for Crohn's disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / C. Deng, W. Li, J. Li [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. e014843.

66. Differences of clinical phenotype between familial and sporadic Crohn's disease in East China / S. Dong, X. Xiang, Y. Zhang [et al.] // *Int J Colorectal Dis*. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 107.

67. Differential diagnosis of Crohn's disease using antibodies to glycoprotein 2 and *Saccharomyces cerevisiae* / A.E. Duman, S. Hülügü, A. Çelebi [et al.] // *Turk J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 21-27.

68. D'Incà R. Biomarkers in IBD: What to Utilize for the Diagnosis? / R. D'Incà, G. Sturniolo // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, № 18. – P. 2931.

69. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of inflammatory bowel disease: Insights from the past two years / J. Wan, J. Zhou, Z. Wang [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2025. – Vol. 138, № 7. – P. 763-776.

70. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management / G. Rogler, A. Singh, A. Kavanaugh, D.T. Rubin // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 161, № 4. – P. 1118-1132.

71. 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.

72. First-line anti-TNF agents, ustekinumab and vedolizumab perform similarly in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis / E. Supovec, J. Hanžel, G. Novak [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2025. – Vol. 37, № 5. – P. 557-564.
73. Gene Polymorphisms of NOD2, IL23R, PTPN2 and ATG16L1 in Patients with Crohn's Disease: On the Way to Personalized Medicine? / P. Hoffmann, D. Lamerz, P. Hill [et al.] // *Genes (Basel).* – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 866.
74. Glycoprotein 2 as a gut gate keeper for mucosal equilibrium between inflammation and immunity / Z. Zhang, I. Tanaka, R. Nakahashi-Ouchida [et al.] // *Semin Immunopathol.* – 2024. – Vol. 4-6, № 3. – P. 493-507.
75. Goblet cell-associated antigen passage: A gatekeeper of the intestinal immune system / X. Zhang, X. Chen, Z. Wang [et al.] // *Immunology.* – 2023. – Vol. 170, № 1. – P. 1-12.
76. Gut microbiota in the early stage of Crohn's disease has unique characteristics / X. Ma, X. Lu, W. Zhang [et al.] // *Gut Pathog.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 46.
77. Hammer T. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review / T. Hammer, E. Langholz // *Dig Med Res.* – 2020. – № 3. – P. 48.
78. Identification of an Anti-Integrin  $\alpha\text{v}\beta 6$  Autoantibody in Patients With Ulcerative Colitis / T. Kuwada, M. Shiokawa, Y. Kodama [et al.] // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160, № 7. – P. 2383-2394.
79. Identification of Immunoglobulin G Autoantibody Against Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts as a Novel Serological Biomarker for Ulcerative Colitis / M.J.

- Duryee, R. Ahmad, D.D. Eichele [et al.] // Clin Transl Gastroenterol. – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. e00469.
80. Indo-Israeli IBD GastroEnterology Partnership (TIIGER). Newly Diagnosed Crohn's Disease Patients in India and Israel Display Distinct Presentations and Serological Markers: Insights from Prospective Cohorts / I. Goren, T. Sharar Fischler, H. Yanai [et al.] // Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 23. – P. 6899.
81. Inflammatory Bowel Disease and Its Association with Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: A Systematic Review / H. Kaur, M. Kasapoglu, R. Yadavalli [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 4. – P. e57872.
82. Inflammatory bowel disease serology in Asia and the West / L. Prideaux, M.A. Kamm, P. De Cruz [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 37. – P. 6207-13.
83. Inflammatory Bowel Disease-associated GP2 Autoantibodies Inhibit Mucosal Immune Response to Adherent-invasive Bacteria / S. Derer, A.K. Brethack, C. Pietsch [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1856-1868.
84. Intestinal Goblet Cell-Expressed Reg4 Ameliorates Intestinal Inflammation Potentially by Restraining Pathogenic Escherichia coli Infection. Probiotics & Antimicro / Y. Lu, B. Wu, W. Wang [et al.] // Prot. – 2025. – Vol. 17. – P. 4891-4910.
85. Intestinal mucus barrier: A potential therapeutic target for IBD / Y. Qiao, C. He, Y. Xia [et al.] // Autoimmun Rev. – 2025. – Vol. 24, № 2. – P. 103717.
86. Investigating the concomitance of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitides and inflammatory bowel disease (IBD) / S. Mumtaz, J. Valecha, A. Hochwald [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2024. – Vol. 66. – P. 152452.

87. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease / C. Mas-Bargues, C. Escrivá, M. Dromant [et al.] // Arch Biochem Biophys. – 2021. – Vol. 709. – P. 108941.
88. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis / X. Zhang, L. Hou, Z. Guo [et al.] // Cell Death Discov. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 320.
89. Machine Learning in Antibody Diagnostics for Inflammatory Bowel Disease Subtype Classification / C. Sokollik, A. Pahud de Mortanges, A.B. Leichtle [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 15. – P. 2491.
90. Malik T.F. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease / T.F. Malik, D.M. Aurelio // In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – Last Update: March 6, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/> (accessed 21.05.2026).
91. Malondialdehyde-acetaldehyde modified macromolecules and resulting autoantibodies in rheumatoid arthritis pathogenesis: a Systematic Literature Review / W. Zhou, N. Aripova, H.J. Johnson [et al.] // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1648290.
92. Measurement of Serum IgG Anti-Integrin  $\alpha\text{v}\beta 6$  Autoantibodies Is a Promising Tool in the Diagnosis of Ulcerative Colitis / N. Rydell, H. Ekoff, P.M. Hellström, R. Movérare // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1881.

93. Mendieta-Escalante E.A. Current and Emerging Autoantibodies in Ulcerative Colitis / E.A. Mendieta-Escalante, K.N. Faber, G. Dijkstra // *Eur J Immunol.* – 2025. – Vol. 55, № 8. – P. e51721.
94. NGS study of glucocorticoid response genes in inflammatory bowel disease patients / M. Skrzypczak-Zielinska, M. Gabryel, D. Marszalek [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 417-433.
95. NOD2 and Crohn's Disease Clinical Practice: From Epidemiology to Diagnosis and Therapy, Rewired / S. Kayali, S. Fantasia, F. Gaiani [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2025. – Vol. 31, № 2. – P. 552-562.
96. NOD2 in Crohn's Disease-Unfinished Business / J.J. Ashton, E.G. Seaby, R.M. Beattie, S. Ennis // *J Crohns Colitis.* – 2023. – Vol. 17, № 3. – P. 450-458.
97. Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis / A. Tratenšek, I. Locatelli, I. Grabnar [et al.] // *Redox Biol.* – 2024. – Vol. 77. – P. 103380.
98. P578 CDST (Clinical Decision Support Tool) is predictive of steroid-free clinical remission in patients with Crohn's disease treated with vedolizumab in a specific manner which is mainly driven by the serum level of albumin / A. Buisson, S. Nancey, M. Dodel [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2024. – Vol. 18, № Suppl 1. – P. i1122.
99. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease / M. Kovacs, P.L. Lakatos, M. Papp [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 429-435.

100. Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation / Y. Kurashima, T. Kigoshi, S. Murasaki [et al.] // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1067.
101. Pediatric Inflammatory Bowel Disease - Ahead Steering Committee. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program / A. Ricciuto, M. Aardoom, E. Orlanski-Meyer [et al.] // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 160, № 1. – P. 403-436.
102. Personalised medicine in Crohn's disease / N.M. Noor, B. Verstockt, M. Parkes, J.C. Lee // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 80-92.
103. Personalised treatment in biologically naive patients with Crohn's disease: a systematic review of the last 10 years / E. Buhl, M.T. Kraaer, J. Kjeldsen [et al.] // Ainsworth Scand J Gastroenterol. – 2026. – Mar 28. – P. 1-18.
104. Perturbed Mitochondrial Dynamics Is a Novel Feature of Colitis That Can Be Targeted to Lessen Disease / N.L. Mancini, L. Goudie, W. Xu [et al.] // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 287-307.
105. Polymorphisms of NOD2, IL23R, PTPN2 and ATG16L1 in Patients with Crohn's Disease: On the Way to Personalized Medicine? / P. Hoffmann, D. Lamerz, P. Hill [et al.] // Gene Genes (Basel). – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 866.
106. 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.] // Dig Dis Sci. – 2022. – Vol. 67. – P. 997-1006.

107. Porto Group of Espghan. Clinical Features and Outcomes of Paediatric Patients with Isolated Colonic Crohn Disease / T.D. Berger, H.M. Lee, L.R. Padmanaban [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2022. – Vol. 74, № 2. – P. 258-266.
108. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease / M.P. Horn, A.M. Peter, F. Righini Grunder [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. 1-12.
109. Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease: A Spotlight on Emerging Molecular Biomarkers / A. Mestrovic, N. Perkovic, D. Bozic [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 1520.
110. Prediction of Crohn's Disease Stricturing Phenotype Using a NOD2-derived Genomic Biomarker / J.J. Ashton, G. Cheng, I.S. Stafford [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 511-521.
111. Prevalence and trend of anemia in children with inflammatory bowel disease: A national register-based cohort study / G. D'Arcangelo, M. Brecciaroli, G. Gagliostro [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2025. – Vol. 80, № 6. – P. 967-978.
112. Prevalence, risk factors, and clinical outcomes of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a population-based study in China / Y. Xu, K. Wu, P. Liu [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2026. – Apr 6. – Online ahead of print. – URL: [https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/9900/prevalence,\\_risk\\_factors,\\_and\\_clinical\\_outcomes\\_of.690.aspx](https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/9900/prevalence,_risk_factors,_and_clinical_outcomes_of.690.aspx) (accessed 22.05.2026).
- 113.

114. Primary sclerosing cholangitis: a narrative review of diagnostic and prognostic biomarkers / P.S. Rolfes, E.F. de Zoeten, L. Forman, C.L. Mack // *Transl Gastroenterol Hepatol.* – 2025. – № 10. – P. 72.
115. Real-World Treatment Patterns Among Pediatric and Adult Patients with Crohn's Disease in the United States / A. Kastl, T.H. Gobble, D. Tinsley[et al.] // *Drugs - Real World Outcomes.* – 2025. – № 12. – P. 201-211.
116. Reappraisal of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease / M. Duarte-Silva, P.C. Afonso, P.R. de Souza [et al.] // *Autoimmunity.* – 2019. – Vol. 52, № 1. – P. 37-47.
117. Recent Trends in Non-Invasive Methods of Diagnosis and Evaluation of Inflammatory Bowel Disease: A Short Review / D. Vălean, R. Zaharie, R. Țaulean [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 4. – P. 2077.
118. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1] / M. Papp, N. Sipeki, T. Tornai [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2015. – Vol. 9, № 8. – P. 659-668.
119. Retrospective evaluation of the clinical utility of serological biomarkers in Chinese patients with inflammatory bowel disease: 2-year clinical experience / S. Zhang, J. Luo, J. Li [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* – 2017. – Vol. 55, № 6. – P. 865-875.
120. Role of aANCA in the evaluation of ulcerative colitis / Z. Junxiang, H. Yilei, G.E. Wensong [et al.] // *Journal Laboratory Medicine.* – 2019. – Vol. 34, № 9. – P. 815-820.

121. Role of Serum Proteinase 3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in the Diagnosis, Evaluation of Disease Severity, and Clinical Course of Ulcerative Colitis / S. Imakiire, H. Takedatsu K. Mitsuyama [et al.] // Gut Liver. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 92-100.
122. Running Behind "POPO" - Impact of Predictors of Poor Outcome for Treatment Stratification in Pediatric Crohn's Disease / J. de Laffolie, K.P. Zimmer, K. Sohrabi // Huer Front Med (Lausanne). – 2021. – № 8. – P. 644003.
123. Sakurai T. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease / T. Sakurai, M. Saruta // Digestion. – 2023. – Vol. 104, № 1. – P. 30-41.
124. Serologic Anti-GP2 Antibodies Are Associated with Genetic Polymorphisms, Fibrostenosis, and Need for Surgical Resection in Crohn's Disease / F. Degenhardt, A. Dirmeier, R. Lopez [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 2648-2657.
125. Serological Markers as Predictors of Anti-TNF Response in Children with Crohn's Disease / Y. Lisai-Goldstein, G. Focht, E. Orlanski-Meyer [et al.] // Dig Dis Sci. – 2025. – Vol. 70. – P. 333-339.
126. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy / C. Olbjørn, M. Cvancarova, E. Thiis-Evensen [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 52, № 4. – P. 414-419.
127. Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease / A. Kuna // Biochem Med. – 2013. – Vol. 23. – P. 28-42.

128. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease / P. Chen, G. Zhou, J. Lin [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – № 7. – P. 123.
129. Serum Biomarkers Identify Patients Who Will Develop Inflammatory Bowel Diseases Up to 5 Years Before Diagnosis / J. Torres, F. Petralia, T. Sato [et al.] Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 96-104.
130. Sex-Dimorphic Analyses Identify Novel and Sex-Specific Genetic Associations in Inflammatory Bowel Disease / M. Khrom, D. Li, T. Naito Gaiani [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2023. – Vol. 29, № 10. – P. 1622-1632.
131. Singh N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease / N. Singh, C.N. Bernstein // United European Gastroenterol J. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 1047-1053.
132. Sulfide Quinone Oxidoreductase Alleviates Acute Ulcerative Colitis by Regulating Mitochondrial Dysfunction / H. Ma, S. Fu, C. Huang [et al.] // MedComm. – 2025. – Vol. 6, № 7. – P. e70285.
133. Teixeira B. Gut Feeling: Biomarkers and Biosensors' Potential in Revolutionizing Inflammatory Bowel Disease (IBD) Diagnosis and Prognosis - A Comprehensive Review / B. Teixeira, H.M.R. Gonçalves, P. Martins-Lopes // Biosensors (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 8. – P. 513.
134. The association between serological markers ASCA and ANCA and response to induction treatment in therapy-naïve children with inflammatory bowel disease: an international prospective study / R. Klomberg, D. Kaper, D. Barendregt [et al.] // Journal of Crohn s and Colitis. – 2023. – Vol. 17, Suppl 1. – P. i395-i396

135. The Correlation between New Serological Markers and Disease Phenotype and Activation in Inflammatory Bowel Disease / E. Yorulmaz, G. Adalı, H. Yorulmaz [et al.] // Middle East J Dig Dis. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 294-303.
136. The diagnostic performance of serum  $\alpha\text{v}\beta 6$  autoantibodies for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis / J. Yang, M.M.C. Huang, M.M.J. Liang, M.M.Y. Lei // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2024. – Vol. 48, № 4. – P. 102317.
137. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease / P. Muro, L. Zhang, S. Li [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – P. 1390351.
138. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update / F.R. Patrick, M. Aloï, A. Assa [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 175.
139. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient / C. Smids, C.S. Horjus Talabur Horje, Marcel J.M. Groenen [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 52, № 10. – P. 1104-1112.
140. Tian T. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies / T Tian, Z Wang, J. Zhang // Oxid Med Cell Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4535194.
141. Valuable clinical indicators for identifying infantile-onset inflammatory bowel disease patients with monogenic diseases / W. Su, Y. Yu, X. Xu [et al.] // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 92-106.

142. Value of combined detection of PCA, ANCA, ASCA, AGA and ANA in early diagnosis of Gastrointestinal Diseases / X. Liu, D. Guo, X. Li [et al.] // *Pak J Med Sci.* – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 227–231.
143. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / J. Hanzel, C. Ma, N.V. Castele [et al.] // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81, № 3. – P. 333-347.
144. Wang Z. The role of goblet cells in Crohn' s disease / Z. Wang, J. Shen // *Cell Biosci.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 43.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 1.2.1 – Классификация биомаркеров ВЗК.....                                                        | 23 |
| Рисунок 1.2.1 – Роль GP2 в поддержании барьерной функции кишечного эпителия .....                         | 32 |
| Рисунок 1.2.2 – Схема образования аддуктов МДА и МАА [адаптировано из 84] .....                           | 37 |
| Рисунок 1.2.3 – Ингибирование связывания интегрина $\alpha v \beta 6$ с фибронектином аутоантителами..... | 39 |
| Рисунок 2.1.1 –Дизайн исследования.....                                                                   | 43 |
| Таблица 2.2 – Возрастная и половая структура пациентов, включенных в исследование.....                    | 46 |
| Таблица 2.3 – Характеристика пациентов с язвенным колитом.....                                            | 46 |
| Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с болезнью Крона.....                                              | 46 |
| Таблица 3.1 – Возрастная и гендерная характеристика детей с ВЗК в дебюте.....                             | 52 |
| Таблица 3.2 – Жалобы и клинические проявления ВЗК у детей на момент дебюта.....                           | 53 |
| Таблица 3.3 – Сопутствующая патология у детей с ВЗК.....                                                  | 54 |
| Таблица 3.4 – Внекишечные проявления у детей с ВЗК.....                                                   | 55 |
| Таблица 3.5 – Антропометрические характеристики детей с ВЗК.....                                          | 56 |
| Таблица 3.6 – Структура показателей клинического анализа крови детей с дебютом ВЗК.....                   | 56 |
| Таблица 3.7 – Показатели биохимического анализа крови детей с ВЗК.....                                    | 58 |
| Таблица 3.8 – Показатели коагулограммы у детей с ВЗК.....                                                 | 59 |

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 3.9 – Показатели иммунограммы у детей с ВЗК.....                                                                        | 60 |
| Таблица 3.10 – Значения фекального кальпротектина у детей с ВЗК.....                                                            | 60 |
| Таблица 3.11 – Эндоскопическая активность у детей с ВЗК.....                                                                    | 62 |
| Таблица 4.1.1 – Показатели ANCA и ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови детей с ВЗК.....                                               | 64 |
| Таблица 4.1.2 – Средние уровни ANCA и ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови у пациентов с ВЗК.....                                     | 64 |
| Таблица 4.1.3 – Диагностические параметры ANCA и ASCA-IgA/IgG у детей с ВЗК.....                                                | 65 |
| Таблица 4.1.4 – Средние уровни ANCA и ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов с ВЗК.....                 | 65 |
| Таблица 4.1.5 – Средние уровни ANCA и ASCA-IgA в сыворотке крови детей с БК и ЯК в зависимости от клинической активности.....   | 66 |
| Рисунок 4.1.1 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь клинической активности ЯК и ANC.....                  | 67 |
| Таблица 4.1.6 – Средние значения ASCA-IgA/IgG в сыворотке крови в зависимости от формы БК.....                                  | 68 |
| Таблица 4.1.7 – Показатели ANCA в сыворотке крови детей с ЯК в зависимости от внекишечных проявлений .....                      | 69 |
| Таблица 4.1.8 – Взаимосвязь ANCA и ASCA-IgA с лабораторными показателями пациентов с ЯК и БК соответственно.....                | 69 |
| Рисунок 4.1.2 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь эндоскопической активности по шкале UCEIS и ANCA..... | 70 |

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Рисунок 4.1.3 – Средние уровни ASCA-IgA в сыворотке крови детей с БК в зависимости от потребности в хирургическом вмешательстве..... | 72 |
| Рисунок 4.1.4 – Титры ASCA-IgA в сыворотке крови в зависимости от необходимости назначения ГИБТ среди пациентов с БК.....            | 73 |
| Рисунок 4.2.1 – Динамика показателей ANCA у детей с ЯК.....                                                                          | 74 |
| Рисунок 4.2.2 – Динамика показателей ASCA у детей с БК.....                                                                          | 75 |
| Таблица 4.2.1 - Динамика показателей ANCA и ASCA у детей с ВЗК.....                                                                  | 76 |
| Таблица 5.1 - Клинические характеристики пациентов с ВЗК, у которых оценивались новые серологические маркеры.....                    | 78 |
| Таблица 5.1.1 – Средние уровни anti-GP2 в сыворотке крови детей с ВЗК и группы контроля.....                                         | 79 |
| Таблица 5.1.2 – Средние уровни GAB у детей с ВЗК и группы контроля.....                                                              | 80 |
| Таблица 5.1.3 – Средние показатели anti-MAA-IgG у детей с ВЗК.....                                                                   | 81 |
| Таблица 5.1.4 – Средние уровни в сыворотке крови anti- $\alpha\beta$ 6-IgG у детей с ВЗК .....                                       | 82 |
| Таблица 5.1.5 - Частота выявления положительных показателей исследуемых антител у детей в сравниваемых группах.....                  | 82 |
| Рисунок 5.1.1 - График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь клинической активности по шкале PCDAI и anti-GP2.....      | 84 |
| Рисунок 5.1.2 - Средние показатели anti-GP2 в зависимости от потребности в хирургическом вмешательстве.....                          | 85 |
| Рисунок 5.1.3 - Средние уровни anti-GP2 в зависимости от эндоскопической активности БК.....                                          | 86 |

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Рисунок 5.1.4 - Средние уровни anti-GP2 в зависимости от потребности в назначении ГИБТ.....                                                                                              | 87 |
| Рисунок 5.2.1 – Средние уровни GAB (нг/мл) в зависимости от локализации ЯК.....                                                                                                          | 89 |
| Рисунок 5.3.1 – Средние уровни anti-MAA-IgG (нг/мл) в зависимости от клинической активности БК по шкале PCDAI.....                                                                       | 90 |
| Таблица 5.3.2 – Взаимосвязь уровня anti-MAA-IgG с лабораторными параметрами пациентов с ЯК.....                                                                                          | 91 |
| Таблица 5.4.2 – Средние уровни anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG у детей с ЯК в зависимости от выраженности ректального кровотечения и абдоминальной боли.....                    | 94 |
| Таблица 5.4.3 – Средние уровни anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG у детей с ВЗК в зависимости от эндоскопической активности.....                                                   | 95 |
| Таблица 5.4.4 – Средние уровни anti- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -IgG у детей с ВЗК в зависимости от получаемой терапии в динамике.....                                                | 95 |
| Таблица 5.5.1 – Операционные характеристики и пороговые значения маркеров для дифференциальной диагностики ЯК и БК.....                                                                  | 96 |
| Рисунок 5.5.1 - Алгоритм дифференциальной диагностики недифференцированного колита и стратификации риска эскалации терапии при ВЗК у детей с использованием серологических маркеров..... | 98 |

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1 - Индекс PUCAI

| Симптом                                                           | Баллы |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| 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 2 - Индекс PCDAI

| Критерии                    |                                              | Баллы |
|-----------------------------|----------------------------------------------|-------|
| 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    |

## Продолжение таблицы Приложение 2

| Критерии                             |           | Баллы |
|--------------------------------------|-----------|-------|
| Гематокрит у детей до 10 лет         | > 33      | 0     |
|                                      | 28 - 32   | 2,5   |
|                                      | < 28      | 5     |
| Гематокрит<br>(девочки 11 - 18 лет)  | > 34      | 0     |
|                                      | 29 - 34   | 2.5   |
|                                      | < 29      | 5     |
| Гематокрит<br>(мальчики 11 - 14 лет) | > 35      | 0     |
|                                      | 30 - 34   | 2,5   |
|                                      | < 30      | 5     |
| Гематокрит<br>(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 3 - Эндоскопический индекс ЯК(UCEIS)

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

| Признак                       | Подвздошная<br>кишка | Правые<br>отделы | Поперечная<br>кишка | Левые<br>отделы | Прямая<br>кишка |
|-------------------------------|----------------------|------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Сосудистый<br/>рисунок</b> |                      |                  |                     |                 |                 |
| <b>Кровотечения</b>           |                      |                  |                     |                 |                 |
| <b>Эрозии и<br/>язвы</b>      |                      |                  |                     |                 |                 |

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

### Приложение 4 - Простой эндоскопический индекс (SES-CD)

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

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

### Приложение 5 - 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  $\leq 1$ .

### Гистологический индекс Geboes

| Признаки                     | Морфологические изменения                                                                                                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.Архитектурные изменения    | 0. Нет пат изменений<br>1.Небольшие изменения<br>Легкие/умеренные диффузные или мультифокальные изменения<br>Выраженные диффузные или мультифокальные изменения |
| 1.Хронический воспалительный | 1.0. Нет увеличения                                                                                                                                             |

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

Интерпретация: гистологическая ремиссия < 2 , гистологическая  
активность > 3