Российский университет медицины, Москва

Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите: обзор систематических обзоров и метаанализов

С.В. Лямина, д.м.н., М.К. Девкота, А.В. Заборовский, д.м.н., проф., И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Лямина, svlvs@mail.ru

Для цитирования: Лямина С.В., Девкота М.К., Заборовский А.В., Маев И.В. Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите: обзор систематических обзоров и метаанализов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 42–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-42-51

Цель *– систематизировать и критически оценить совокупность доказательств из опубликованных систематических обзоров, метаанализов, проспективных когортных исследований и ключевых первичных работ о прогноз-определяющих маркерах эффективности базисной терапии первой линии (препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные глюкокортикостероиды (ГКС) и тиопурины) при язвенном колите (ЯК), включая метаболомные, микробиомные, фармакогенетические и клинико-лабораторно-эндоскопические предикторы ответа.*

Материал и методы. *Выполнен обзор систематических обзоров и метаанализов (umbrella review) согласно рекомендациям JBI и PRIOR; поиск проведен в базах данных PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CDSR, Web of Science, Scopus, PROSPERO за период 2015–2026 гг. Методологическое качество включенных обзоров оценивали по результатам анализа методологического качества включенных обзоров (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, AMSTAR-2), достоверность совокупных доказательств – с использованием системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE), рассчитывали также степень перекрывания первичных исследований.*

Результаты. *Синтез данных показывает, что наиболее доказательным предиктивным блоком при базисной терапии первой линии является фармакогенетика тиопуринов: варианты гена тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT) и нуклеозиддифосфат-связанной гидролазы 15 (NUDT15) устойчиво ассоциированы с риском тяжелой миелосупрессии (отношение шансов (ОШ) серьезных нежелательных явлений для NUDT15 – до 11,4), а генотип-ориентированное дозирование снижает гематологическую токсичность. Микробная инактивация 5-АСК кишечными бактериями является ключевым фактором, определяющим неэффективность данного фармакологического подхода; исходный микробиомный профиль слабо предсказывает ответ на терапию ГКС в общей когорте, но информативен у биологически наивных пациентов. Фекальный кальпротектин (ФК), С-реактивный белок (СРБ), альбумин и стандартизованный эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS) – наиболее изученные клинико-лабораторные предикторы рефрактерности к ГКС и потребности в колэктомии при тяжелом ЯК (площадь под ROC-кривой (AUC) – до 0,82). Фекальный бутират является независимым предиктором заживления слизистой оболочки (AUC 0,847; до 0,896 в комбинации с СРБ и приемом ГКС).*

Заключение. *Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при ЯК носят разноуровневый характер и обладают различной степенью доказательной зрелости: от высокой (фармакогенетика тиопуринов, ФК) до низкой (метаболомные/микробиомные предикторы ответа на 5-АСК и ГКС). Интегративный обзор второго уровня (umbrella review), объединяющий все категории предикторов первой линии при ЯК, ранее не публиковался; имеющиеся данные обосновывают приоритеты для проспективной мультицентровой валидации и разработки клинически применимых стратификационных моделей.*

Основные положения

- *Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины) при язвенном колите систематизированы впервые в формате обзора систематических обзоров и метаанализов;*
- *Фармакогенетика тиопуринов (TPMT, NUDT15) – наиболее доказательный предиктивный блок биомаркеров: генотип-ориентированное дозирование снижает риск тяжелой миелосупрессии;*
- *Микробная инактивация 5-АСК ацетилтрансферазами кишечной микробиоты предсказывает неудачу терапии месалазином; исходный микробиом ограниченно предсказывает ответ на ГКС;*
- *Фекальный кальпротектин, СРБ, альбумин и индекс UCEIS – ключевые клинико-лабораторные предикторы рефрактерности к стероидам и потребности в колэктомии при тяжелом ЯК; фекальный бутират предсказывает заживление слизистой оболочки;*
- *Интегративный обзор обзоров всех категорий предикторов первой линии при ЯК ранее не проводился, что обосновывает приоритеты для проспективной валидации и персонализации лечения.*

Ключевые слова: *язвенный колит, базисная терапия первой линии, 5-аминосалициловая кислота, месалазин, глюкокортикостероиды, тиопурины, азатиоприн, TPMT, NUDT15, фекальный кальпротектин, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, фармакогенетика, кишечный микробиом, предиктор ответа, персонализированная медицина*

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки из группы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Несмотря на расширение арсенала биологической и таргетной терапии, базисная терапия первой линии сохраняет ключевое значение в индукции и поддержании ремиссии при легком и среднетяжелом ЯК. К ней относят производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) (месалазин, сульфасалазин), системные глюкокортикостероиды (ГКС) для индукции ремиссии и тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин) как иммуномодуляторы для поддержания стероид-свободной ремиссии [1, 2].

Установлено, что ответ на каждый из классов базисной терапии существенно варьирует между пациентами: часть больных не достигает ремиссии на адекватных дозах 5-АСК, у 20–30% пациентов развивается стероид-рефрактерность или стероид-зависимость, а терапию тиопуринами ограничивает риск дозозависимой и идиосинкразической токсичности. Отсутствие надежных предтерапевтических маркеров, прогнозирующих эффективность и безопасность конкретного препарата первой линии, часто вынуждает клиницистов принимать решения эмпирически, что ведет к потере времени, прогрессированию болезни и неоправданной эскалации терапии [2].

Современная доказательная база описывает несколько категорий потенциальных предикторов эффективности базисной терапии первой линии при ЯК: 1) метаболомные маркеры – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК; ацетат, пропионат, бутират) и желчные кислоты (ЖК), отражающие функциональное состояние кишечной микробиоты [3–6]; 2) микробиомные сигнатуры – таксономический состав и функциональный потенциал микробиоты, в том числе ферменты, инактивирующие лекарственные средства [7–9]; 3) фармакогенетические маркеры – варианты генов TPMT и NUDT15 для тиопуринов и N-ацетилтрансфераз для 5-АСК [10–12]; 4) клинико-лабораторные и эндоскопические предикторы – фекальный кальпротектин (ФК), С-реактивный белок (СРБ), альбумин, стандартизованный эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS), гистологическая активность [13–16]. Биологическое обоснование метаболомных и микробиомных предикторов состоит в двунаправленной связи между кишечной микробиотой и эффективностью базисных препаратов: микробиота не только модулирует воспаление через КЦЖК и ЖК, но и непосредственно влияет на фармакокинетику препаратов – ацетилирует 5-АСК до неактивного N-ацетил-5-АСК [7] и снижает биодоступность 6-меркаптопурина через бактериальные ферменты [8].

За период 2015–2026 гг. опубликован ряд систематических обзоров и метаанализов, посвященных отдельным категориям предикторов: фармакогеномике тиопуринов [10, 11], микробиомным предикторам ответа на таргетную терапию [9, 17], диагностической точности ФК для прогнозирования рецидива [13, 14] и предикторам колэктомии при тяжелом ЯК [15]. Вместе с тем в проанализированных работах предикторы рассматриваются изолированно, по отдельным классам препаратов или исходов. Ни один из доступных в настоящее время синтезов не объединяет все категории прогноз-определяющих маркеров (метаболомные, микробиомные, фармакогенетические и клинико-лабораторно-эндоскопические) именно для базисной терапии первой линии при ЯК, в отличие от биологической и таргетной терапии, для которых уже накоплено значительное число данных. Этот пробел обосновывает целесообразность проведения обзора систематических обзоров (umbrella review) и метаанализов, синтезирующего доказательства второго порядка и позволяющего сопоставить зрелость и клиническую применимость разных предиктивных подходов.

Цель и задачи

Настоящий обзор посвящен систематизации и критической оценке доказательств систематических обзоров, метаанализов, проспективных когортных исследований и ключевых первичных работ о прогноз-определяющих маркерах эффективности базисной терапии первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины) при язвенном колите.

В ходе исследования проводили:

- систематизацию данных о метаболомных и микробиомных предикторах ответа на 5-АСК и ГКС при ЯК и оценку их доказательной зрелости;
- обобщение фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности тиопуринов: генов тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT) и нуклеозиддифосфат-связанной гидролазы 15 (NUDT15), 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН), а также предикторов ответа на 5-АСК (N-ацетилтрансферазы);
- оценку диагностических характеристик (AUC, чувствительность, специфичность, отношение шансов) клинико-лабораторных и эндоскопических предикторов – ФК, СРБ, альбумина сыворотки крови, UCEIS, гистологической активности – для прогнозирования стероид-рефрактерности, рецидива и колэктомии;
- анализ методологического качества включенных обзоров (AMSTAR-2) и достоверности доказательств (GRADE) по каждому предиктивному сигналу;
- разработку возможной концептуальной модели стратификации пациентов с ЯК по предтерапевтическому профилю предикторов первой линии;
- определение приоритетов для будущих первичных исследований.

Материал и методы

Настоящий обзор выполнен в формате umbrella review (обзор систематических обзоров и метаанализов) в соответствии с руководящими положениями JBI Manual for Evidence Synthesis (глава об overview of reviews) и рекомендациями PRIOR (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews). Для отчетности об отборе первичных и вторичных источников использована блок-схема PRISMA 2020 [18–21].

Протокол обзора был проспективно зарегистрирован в международном реестре PROSPERO до начала формального скрининга (регистрационный номер CRD420261434419).

Комплексный поиск проводили в базах данных MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Web of Science Core Collection, Scopus, PROSPERO за период с января 2015 г. по июнь 2026 г. без языковых ограничений. Поисковый запрос строился из четырех тематических блоков, объединенных оператором AND и включающих следующие термины:

- Блок 1 (заболевание): ulcerative colitis / inflammatory bowel disease / IBD.
- Блок 2 (вмешательство – первая линия): 5-aminosalicylic acid / mesalamine / mesalazine / sulfasalazine / corticosteroid / prednisolone / R thiopurine / azathioprine / 6-mercaptopurine.
- Блок 3 (предикторы): predictor / biomarker / short-chain fatty acids / butyrate / bile acids / microbiome / TPMT / NUDT15 / pharmacogenetics / calprotectin / UCEIS.
- Блок 4 (тип публикации): systematic review / meta-analysis / overview of reviews / cohort study.

Критерии отбора исследований сформулированы по схеме PICO и представлены в табл. 1.

Скрининг заголовков и аннотаций, а также полнотекстовый отбор выполняли два независимых рецензента; разногласия разрешались обсуждением или привлечением мнения третьего эксперта. Извлечение данных проводили по стандартизированной форме (библиографические характеристики, дизайн, популяция, класс препарата первой линии, тип предиктора, диагностические показатели, исходы). Методологическое качество включенных систематических обзоров оценивали по инструменту AMSTAR-2, достоверность совокупных доказательств – по системе GRADE [13]. Степень перекрывания первичных исследований между обзорами оценивали через показатель скорректированной площади перекрывания (corrected covered area, CCA).

С учетом прогнозируемой клинической и методологической гетерогенности включенных источников (различия популяций, классов препаратов, аналитических платформ и определений исходов) применяли преимущественно структурированный нарративный синтез с группировкой доказательств по четырем категориям предикторов. Количественные показатели (AUC, чувствительность, специфичность, отношения шансов (ОШ)) представлены

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследований (PICO)

Элемент	Критерий включения	Критерий исключения
Популяция (P)	Взрослые и/или дети с язвенным колитом (ЯК), получающие базисную терапию первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины)	Только болезнь Крона без отдельных данных по ЯК; только биологическая/таргетная терапия без первой линии; только животные модели
Вмешательство (I)	Базисная терапия первой линии: препараты 5-АСК (месалазин, сульфасалазин), системные ГКС, тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин)	Исключительно генно-инженерная биологическая или таргетная синтетическая терапия как предмет анализа предикторов
Предиктор/ сравнение (C)	Метаболомные (КЦЖК, ЖК), микробиомные, фармакогенетические (TPMT, NUDT15, NAT) или клинико-лабораторно-эндоскопические (ФК, СРБ, альбумин, UCEIS) маркеры	Исследования без оценки предиктивной ценности маркеров
Исход (O)	Ответ на терапию, клиническая/эндоскопическая/гистологическая ремиссия, рецидив, стероид-рефрактерность, потребность в колэктомии; диагностические показатели (AUC, чувствительность, специфичность, ОШ)	Исходы, не связанные с эффективностью/ безопасностью терапии первой линии
Тип исследования	Систематические обзоры, метаанализы, проспективные/ ретроспективные когорты, ключевые первичные работы (2015–2026)	Описания случаев, редакционные статьи, тезисы без полного текста

Примечание. ЯК – язвенный колит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота; ГКС – глюкокортикостероиды; AUC – площадь под ROC-кривой.

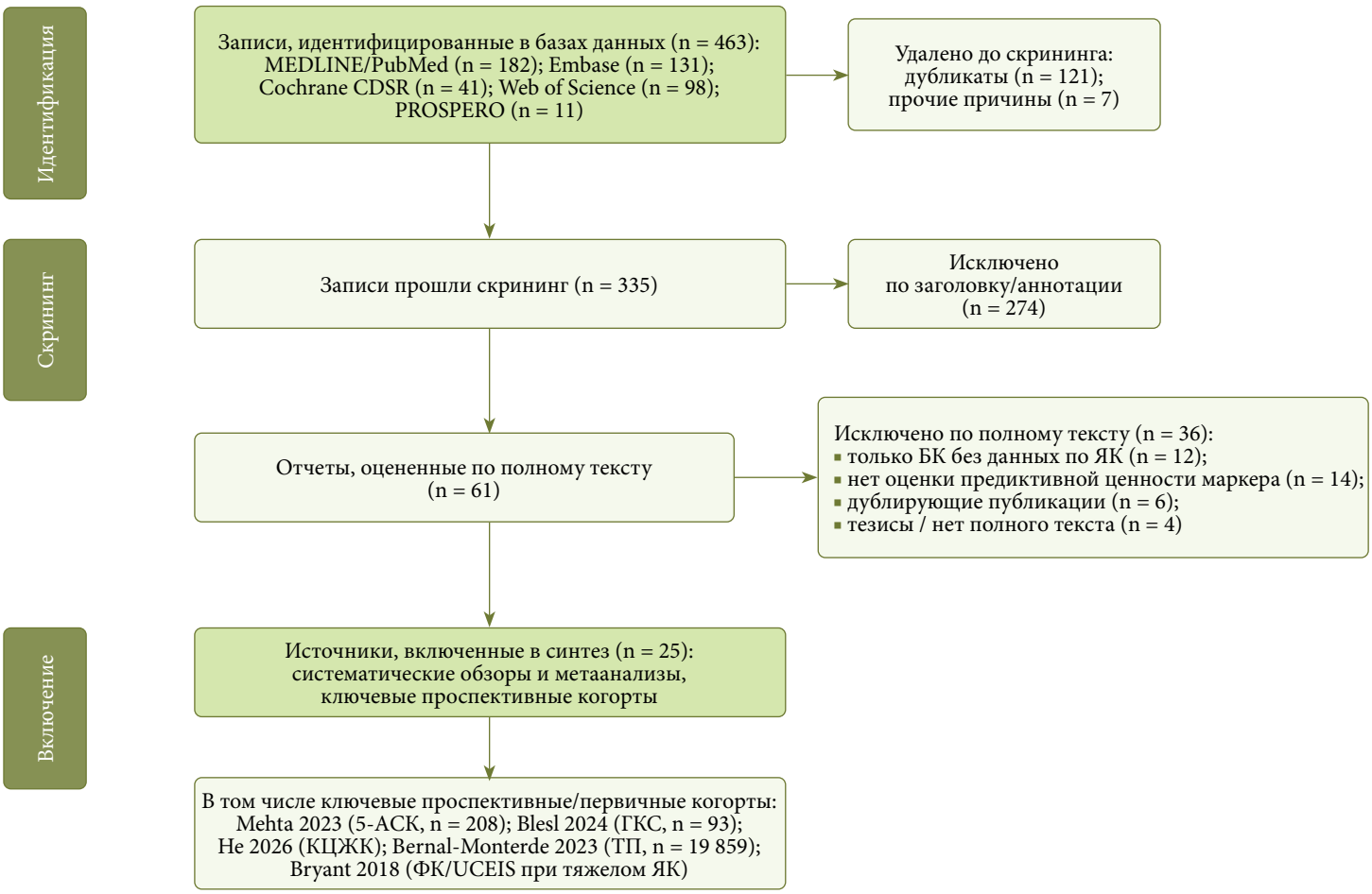


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований PRISMA 2020

в исходном виде – так, как они приведены в первоисточниках, без повторного метааналитического объединения. Общая схема отбора источников представлена на рис. 1.

Результаты

Представленный синтез данных сформирован на основе анализа доступных систематических обзоров, метаанализов и ключевых проспективных когортных

Таблица 2. Характеристика ключевых включенных источников по категориям предикторов

Категория предиктора	Ключевой источник	Журнал, год публикации	Дизайн / количество участников (n)
Метаболомные (КЦЖК – бутират)	B.-Q. He и соавт. [23]	Inflamm. Bowel. Dis., 2026	ПК; AUC 0,847
Метаболомные (обзор)	A. Vich Vila и соавт. [3]	Gut, 2024	Обзор
Микробиомные (5-АСК)	R.S. Mehta и соавт. [7]	Nat. Med., 2023	ПК; валид. n = 208
Микробиомные (ГКС)	Blesl и соавт. [9]	Inflamm. Bowel. Dis., 2024	ПК многоцентр.; n = 93
Микробиомные (тиопурины)	X. Ling и соавт. [8]	Cell. Rep. Med., 2023	ПК + эксперим.
Фармакогенетика (тиопурины)	V. Bernal-Monterde и соавт. [10]	J. Clin. Gastroenterol., 2023	МА; 80 исследований, n = 19 859
Фармакогенетика (тиопурины)	A.C. Ribeiro и соавт. [11]	J. Clin. Med., 2023	СО
Клинико-лабораторные биомаркеры (ФК – рецидив)	D. Liu [13], J.T. Shi [14]	Mediators Inflamm., 2019; J. Clin. Med., 2023	МА; AUC 0,79–0,82
Клинико-лабораторные биомаркеры (колэктомия)	J. Zheng и соавт. [15]	BMJ Open. Gastroenterol., 2024	СО + МА; 42 исследования
Эндоскопические (UCEIS/ФК)	R.V. Bryant и соавт. [16]	J. Crohns Colitis, 2018	ПК; n = 48

Примечание. СО – систематический обзор; МА – метаанализ; ПК – проспективная когорта; РК – ретроспективная когорта.

и первичных исследований по состоянию на июнь 2026 г. Включенные источники сгруппированы по четырем категориям прогноз-определяющих маркеров; их обобщенная характеристика приведена в табл. 2.

Метаболомные предикторы (КЦЖК и желчные кислоты)

Короткоцепочечные жирные кислоты и заживление слизистой

Прямых исследований высокого качества, в которых КЦЖК или ЖК оценивались бы именно как предтерапевтические предикторы ответа на 5-АСК или ГКС при ЯК, немного. В большинстве работ описаны изменения метаболома в ответ на терапию (посттерапевтические маркеры), а не исходные предикторы [4, 5]. Биологическая роль КЦЖК при ВЗК выходит за рамки кишечного воспаления: дефицит бутират- и пропионат-продуцирующей микробиоты рассматривается как фактор, связанный с развитием внекишечных проявлений ВЗК, что повышает интегральную значимость метаболомного профиля как потенциального предиктора [22]. Тем не менее накоплен определенный объем данных о прогностической ценности КЦЖК. В исследовании B.-Q. He и соавт. (2026) фекальная концентрация бутирата отрицательно коррелировала с эндоскопическим индексом Мейо ($r = -0,647$; $p < 0,001$) и являлась независимым предиктором заживления слизистой оболочки при ЯК (ОШ 1,18; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,09–1,28): AUC бутирата составила 0,847 (чувствительность – 76,5%, специфичность – 81,4%), а в комбинированной модели (бутират + СРБ + прием ГКС) AUC достигала 0,896 [23].

В исследовании L. Dai и соавт. (2021) показано, что месалазин частично восстанавливает нарушенный профиль микробиоты и метаболитов (включая бутират и пропионат) при ЯК, однако дизайн исследования был посттерапевтическим, что ограничивает интерпретацию КЦЖК как предтерапевтического предиктора [5]. В обзоре A. Vich Vila и соавт. (2024) представлены данные о перспективности КЦЖК и вторичных ЖК как предикторов ответа на иммуномодулирующую терапию при ВЗК (AUC метаболомных моделей 0,74–0,81; для интегративных моделей – до 0,96), однако в достаточном объеме данные именно по 5-АСК и ГКС не приводятся [3].

Желчные кислоты

Профиль фекальных ЖК изменен при активном ЯК: характерно снижение вторичных ЖК (дезоксихолевой, литохолевой) на фоне относительного накопления первичных ЖК [4]. Соотношение первичных и вторичных ЖК отражает функциональную активность 7α-дегидроксилирующей микробиоты и потенциально может служить интегральным маркером, однако его предиктивная ценность именно в отношении ответа на базисную терапию первой линии при ЯК в проспективных исследованиях не валидирована [3, 4].

Микробиомные предикторы

Микробная инактивация 5-АСК

Наиболее убедительные данные о микробиомном предикторе эффективности 5-АСК получены в мультиомиксном исследовании R.S. Mehta и соавт. (2023). Активность микробных ацетилтрансфераз, ацетилирующих 5-АСК до неактивного N-ацетил-5-АСК, ассоциирована с риском терапевтической неудачи: выявлено, что четыре микробных фермента (три тиолазы и одна ацил-КоА-N-ацилтрансфераза) были достоверно связаны с повышенным риском неудачи лечения 5-АСК в исследовании SPARC IBD (n = 208; суммарное ОШ при носительстве ≥ 3–4 генов ≈ 2,78; 95% ДИ 1,19–6,50) [7]. Эти данные являются основой для формирования биологически обоснованного механистического предиктора эффективности препарата первой линии терапии.

Активность ацетилирования 5-АСК экспериментально подтверждена для тиолаз бактерий рода *Bacteroides* и ацил-КоА-N-ацилтрансфераз представителей *Firmicutes* (в том числе *Faecalibacterium prausnitzii*), тогда как ранее описанные в исследованиях классические ацетилаторы (*Proteobacteria*) при ВЗК представлены незначительно, что указывает на клиническую значимость именно ферментов *Firmicutes/Bacteroides* [7].

Согласующиеся данные о видоспецифичных сигнатурах были получены в проспективном исследовании Y. Dang и соавт. (2025): неудача терапии 5-АСК (отсутствие заживления слизистой) была ассоциирована с истощением *Faecalibacterium prausnitzii, Blautia massiliensis* и *Phascolarctobacterium faecium* и с обогащением *Klebsiella pneumoniae* и *Eggerthella sinensis*; модель случайного леса на основе этих сигнатур достигала AUC 0,80 (внешняя валидация IBDMDB AUC 0,82) [24]. Важно отметить, что результаты R.S. Mehta и соавт. не воспроизводились в нидерландской когорте проекта 1000IBD, что, наиболее вероятно, указывает на популяционную вариабельность и необходимость внешней валидации данных сигнатур [7, 24]. Обобщающие обзоры по диагностическому и терапевтическому потенциалу кишечного микробиома подчеркивают, что таксономические и функциональные микробиомные предикторы являются перспективным направлением для дальнейшего изучения, однако требуют стандартизации методов и проспективной валидации [25].

Микробиомные предикторы ответа на ГКС

Проспективное многоцентровое исследование A. Blesl и соавт. (2024, 18 центров) показало, что исходный состав микробиоты слабо предсказывает ответ на системные ГКС при активном ЯК в общей когорте (различий по α- и β-разнообразию не выявлено). Однако в подгруппе биологически наивных пациентов исходное α-разнообразие и таксономический состав (повышение *Lactobacillales* у ответивших, *Oscillospiraceae* – у неответивших на терапию пациентов) достоверно ассоциировались с ответом на лечение. Восстановление микробиоты в ходе терапии (увеличение *Blautia, Anaerostipes, Bifidobacterium* и предсказанного синтеза бутирата) было характерно для респондеров [9]. Таким образом, предиктивная ценность исходного микробиома в отношении ГКС носит контекст-зависимый характер.

Микробиомные предикторы эффективности тиопуринов

Микробиота непосредственно влияет на биодоступность тиопуринов. В работе X. Ling и соавт. (2023) показано, что высокое содержание *Blautia wexlerae* было ассоциировано с неудачами терапии азатиоприном: бактериальный фермент sd-XDH превращает 6-меркаптопурин в неактивный метаболит, снижая его биодоступность [8]. В работе A.B. Larabi и соавт. (2022) обобщались бактериальные ферменты, влияющие на фармакокинетику азатиоприна, что послужило базисом для концепции микробиомного прогнозирования «доза – ответ» как дополнения к фармакогенетическому исследованию [12].

Фармакогенетические предикторы

Тиопурины: TPMT и NUDT15

Фармакогенетика тиопуринов – область с наибольшей доказательной базой среди всех предикторов первой линии при ЯК. Метаанализ V. Bernal-Monterde и соавт. (2023; 80 исследований, n = 19 859) показал, что варианты TPMT ассоциированы с серьезными нежелательными явлениями (ОШ 4,98) и гематологической токсичностью (ОШ 3,18; для тяжелой – 7,88), а варианты NUDT15 – с еще более высокими рисками (ОШ серьезных НЯ 11,44; тяжелой гематологической токсичности 12,83). Генотип-ориентированное дозирование достоверно снижало гематологическую токсичность (отношение рисков (ОР) 0,71; 95% ДИ 0,56–0,90), преимущественно за счет тестирования NUDT15 в азиатских популяциях [10].

Систематический обзор A.C. Ribeiro и соавт. (2023) подтверждает, что уровни 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН) > 230–260 пмоль/8 × 10^8 эритроцитов ассоциированы с клинической ремиссией (ОШ 3,3; чувствительность 62%, специфичность 72%), хотя предиктивная ценность 6-ТГН в изолированном виде умеренная (AUC ~0,59) и возрастает до 0,86 при включении лабораторных и демографических параметров [11]. Результаты обзора J.S. Cornish и соавт. (2020) указывают на комбинацию активности TPMT и уровня 6-ТГН как наилучшего предиктора ремиссии, а также на прогностическое значение динамики среднего объема эритроцита (ΔMCV) [26].

Генетические предикторы ответа на 5-АСК и ГКС

Данные о генетических предикторах ответа на 5-АСК (полиморфизмы N-ацетилтрансфераз NAT1/NAT2, определяющих скорость ацетилирования) и на ГКС при ЯК значительно более ограниченны и представлены преимущественно единичными наблюдательными исследованиями без систематических обзоров уровня высокой достоверности. Это формирует выраженный пробел доказательной базы по сравнению с хорошо изученной фармакогенетикой тиопуринов [11, 12].

Клинико-лабораторные и эндоскопические предикторы

Фекальный кальпротектин и прогнозирование рецидива

Фекальный кальпротектин (ФК) – наиболее изученный неинвазивный биомаркер прогнозирования рецидива и ответа на терапию при ЯК. Метаанализ 11 исследований D. Liu и соавт. (2019) показал, что ФК предсказывает рецидив ЯК с чувствительностью 0,75 (95% ДИ 0,70–0,79), специфичностью 0,77 (0,74–0,80) и AUC 0,82 [13]. Обновленный метаанализ 24 исследований J.T. Shi и соавт. (2023, n = 2260) определил оптимальный порог ФК для прогнозирования рецидива около 152 мкг/г (чувствительность 0,72; специфичность 0,74; AUC 0,794) [14]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании E. Mooiweer и соавт. (2015) было продемонстрировано, что при использовании ФК в качестве ориентира для коррекции дозы 5-АСК отмечено снижение частоты рецидивов, что подтверждает роль ФК в выборе терапии первой линии [27].

Предикторы стероид-рефрактерности и колэктомии при тяжелом ЯК

При тяжелом остром ЯК (ТОЯК) комбинация клинико-лабораторных и эндоскопических маркеров надежно прогнозирует неответ на ГКС и потребность в эскалации терапии. В систематическом обзоре и метаанализе

Таблица 3. Достоверность доказательств (GRADE) по категориям предикторов первой линии

Категория предиктора	Класс препарата	Достоверность (GRADE)
Фармакогенетика тиопуринов (TPMT, NUDT15)	Тиопурины	B (умеренная)
Уровень 6-ТГН/TDM	Тиопурины	C (низкая)
Микробная инактивация 5-АСК (ацетилтрансферазы)	5-АСК	C (низкая)
Метаболомные (КЦЖК, ЖК)	5-АСК / ГКС	C – D (низкая – очень низкая)
Микробиомные сигнатуры (исходный микробиом)	ГКС	C (низкая)
Фекальный кальпротектин (рецидив)	5-АСК/поддержание	B (умеренная)
ФК/СРБ/альбумин/UCEIS (тяжелый ЯК)	ГКС/эскалация	B (умеренная)
Фекальный бутират (заживление слизистой)	Базисная терапия	C (низкая)

Примечание. GRADE: A – высокая, B – умеренная, C – низкая, D – очень низкая достоверность. Понижение достоверности обусловлено риском систематической ошибки, гетерогенностью, малыми выборками и публикационным смещением.

42 исследований J. Zheng и соавт. (2024) представлен наиболее полный синтез предикторов колэктомии: в качестве значимых предикторов описаны низкий альбумин сыворотки крови (ОШ 0,39 на каждый 1 г/дл), высокий СРБ (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,53–4,52), соответствие Оксфордским критериям (ОШ 4,42; 95% ДИ 2,85–6,84), а также индекс UCEIS как единственный значимый предиктор отсроченной колэктомии (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,72–3,39) [15]. Анализ данных ретроспективной когорты в работе S. Sasidharan и соавт. (2022, n = 147) показал, что результат ФК > 800 мкг/г при поступлении независимо предсказывал потребность в проведении терапии спасения (rescue-терапии) (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,12–6,12) [28].

Результаты анализа данных проспективной когорты с 48 эпизодами ТОЯК R.V. Bryant и соавт. (2018) демонстрируют, что результаты ФК > 1000 мкг/г на 3-й день внутривенного введения ГКС (ОШ 7,9; 95 % ДИ 2,0–31,8) и UCEIS > 6 при поступлении являются независимыми предикторами неответа на ГКС: всем пациентам с сочетанием обоих маркеров потребовалось проведение терапии спасения (rescue-терапии) или колэктомии [16].

Гистологическая активность как предиктор долгосрочных исходов

Гистологическая активность обладает прогностическим значением даже при достижении эндоскопического заживления: гистологическая ремиссия после конвенциональной терапии (месалазин/ГКС) является независимым предиктором благоприятных долгосрочных клинических исходов при ЯК, тогда как остаточная гистологическая активность ассоциирована с повышенным риском рецидива [16, 26]. Сравнительная диагностическая точность рассмотренных биомаркеров (площадь под ROC-кривой, AUC) варьирует от низкой (изолированный 6-ТГН, AUC ~0,59) до очень высокой (интегративные метаболомные модели, AUC до 0,96); для ФК-прогноза рецидива AUC составляет 0,79–0,82, для фекального бутирата – 0,847, для комбинированной модели – 0,896.

Оценка качества доказательств (AMSTAR-2 / GRADE)

Сводная оценка методологического качества и достоверности доказательств по категориям предикторов приведена в табл. 3. Наивысшую достоверность (умеренная – высокая по GRADE) имеют фармакогенетика тиопуринов (метаанализ V. Bernal-Monterde и соавт. [10]) и прогностическая ценность ФК (метаанализы D. Liu [13] и J.T. Shi [14], метаанализ предикторов колэктомии J. Zheng [15]). Низкую достоверность (C – D по GRADE) имеют метаболомные и микробиомные предикторы ответа на 5-АСК и ГКС вследствие малых выборок, гетерогенности аналитических платформ и преобладания наблюдательных дизайнов.

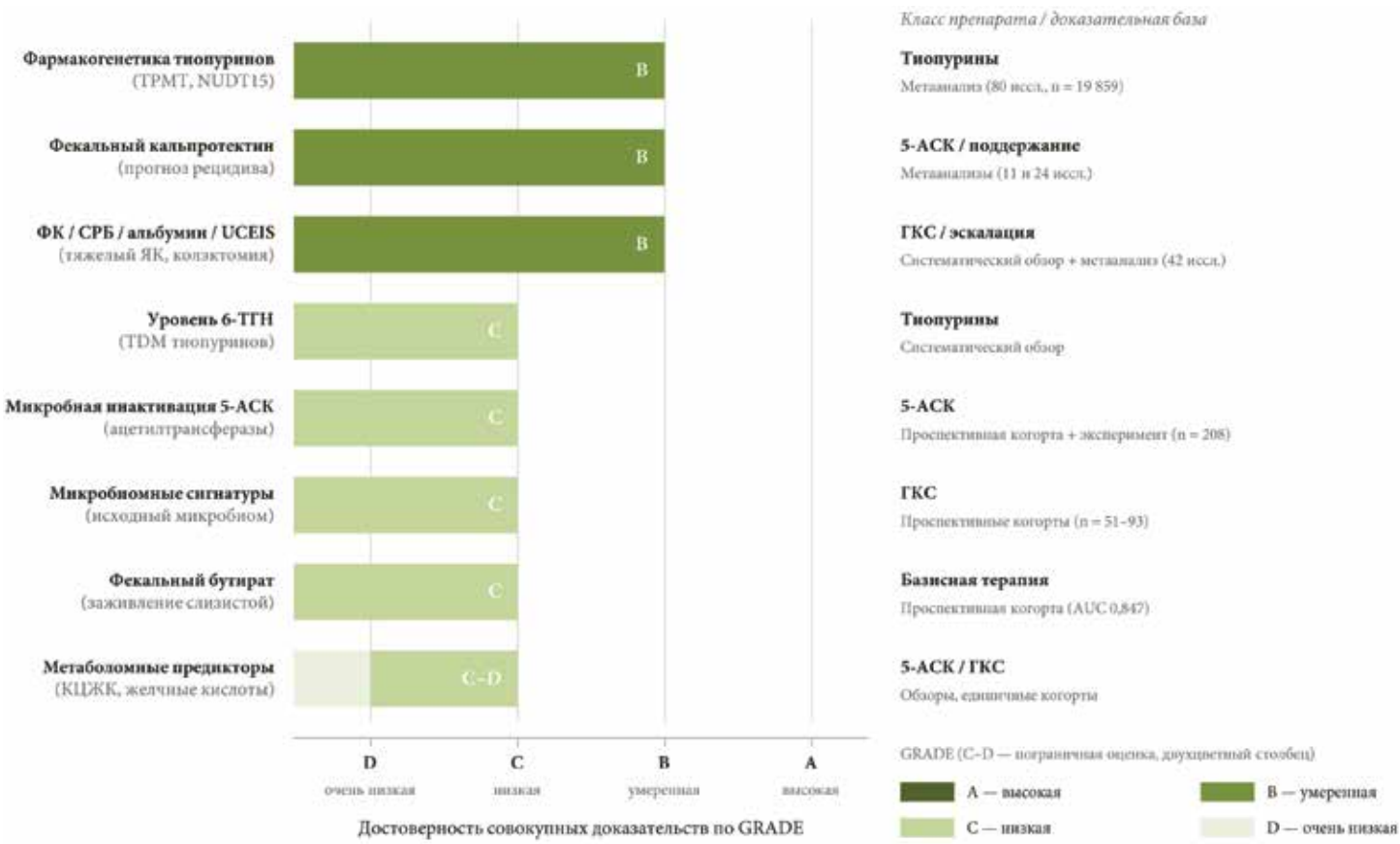
Обобщенная карта доказательности прогноз-определяющих биомаркеров эффективности терапии первой линии представлена на рис. 2.

Обсуждение

Проведенный синтез демонстрирует, что прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при ЯК носят разноуровневый характер и существенно различаются по доказательной зрелости. Выявлено значительное смещение доказательной базы: для тиопуринов (фармакогенетика) и для клинико-лабораторных предикторов тяжелого ЯК (ФК, СРБ, альбумин, UCEIS) накоплено значительное количество доказательств, подтвержденных метаанализами, тогда как для метаболомных и микробиомных предикторов ответа на 5-АСК и ГКС доказательства фрагментарны, находятся в стадии формирования и преимущественно являются гипотезогенерирующими [7, 9, 10, 13, 15].

Для тиопуринов внедрение предтерапевтического тестирования TPMT и NUDT15 уже обосновано доказательствами высокого уровня и снижает риск тяжелой миелосупрессии; терапевтический лекарственный мониторинг 6-ТГН дополняет генотипирование [10, 11]. Для 5-АСК наиболее перспективным предиктором представляется микробная ацетилирующая активность [7], однако ее клиническое применение требует разработки доступных тест-систем. Для ГКС при тяжелом ЯК комбинация ФК, СРБ, альбумина и UCEIS уже сегодня позволяет рано выделять пациентов с высоким риском стероид-рефрактерности и своевременно планировать эскалацию [15, 16, 28].

Полученные в результате синтеза данные позволяют предложить концептуальную модель предтерапевтической стратификации пациентов с ЯК (табл. 4), объединяющую фармакогенетический профиль (для тиопуринов), микробиомно-метаболомный профиль (для 5-АСК) и клинико-лабораторно-эндоскопический профиль (для ГКС / тяжелого ЯК). Данная модель по-



Примечание. Длина столбца и цвет отражают достоверность совокупных доказательств по системе GRADE (A – высокая, B – умеренная, C – низкая, D – очень низкая); справа указаны класс препарата и характер доказательной базы.

Рис. 2. Карта доказательности прогноз-определяющих биомаркеров эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите

Таблица 4. Концептуальная стратификация пациентов с ЯК по предтерапевтическому профилю предикторов

Профиль	Предиктивный маркер	Клиническая интерпретация и рекомендации
Тиопурин-безопасный	TPMT/NUDT15 – норма; 6-ТГН в целевом диапазоне	Стандартное дозирование тиопуринов; рутинный мониторинг гемограммы
Тиопурин-рисковый	TPMT/NUDT15 – патогенный вариант	Снижение дозы или альтернатива; обязательный контроль миелосупрессии
5-АСК-неблагоприятный	Высокая микробная ацетилирующая активность 5-АСК (тиолазы *Bacteroides/Oscillibacter*, ацил-КоА-N-ацилтрансфераза *F. prausnitzii*); истощение *F. prausnitzii, B. massiliensis, P. faecium*; обогащение *K. pneumoniae*	Риск неудачи 5-АСК; рассмотреть оптимизацию дозы/формы или раннюю эскалацию
ГКС-рисковый (тяжелый ЯК)	ФК > 1000 мкг/г (день 3) + UCEIS > 6; СРБ↑, альбумин↑	Высокий риск стероид-рефрактерности, раннее планирование rescue-терапии
Благоприятный метаболомный	Высокий уровень фекального бутирата (порог AUC 0,847; ориентировочно > 16 ммоль/кг)	Ассоциация с заживлением слизистой, благоприятный прогноз ответа

Примечание. Концептуальная модель; требует проспективной валидации. ФК – фекальный кальпротектин; UCEIS – UC Endoscopic Index of Severity; 6-ТГН – 6-тиогуаниновые нуклеотиды; AUC – площадь под ROC-кривой.

строена на основании результатов проведенного анализа, носит концептуальный характер и нуждается в проспективной мультицентровой валидации перед клиническим внедрением.

При подготовке настоящего обзора систематических обзоров и метаанализов учитывали существующие ограничения в виде дефицита метааналитических данных по метаболомным/микробиомным предикторам ответа именно на 5-АСК и ГКС (большинство доступных работ являются наблюдательными или посттерапевтическими); гетерогенность определений исходов (клиническая *vs* эндоскопическая *vs* гистологическая ремиссия, рецидив, стероид-рефрактерность, колэктомия) снижает сопоставимость между исследованиями; малые выборки и преобладание одноцентровых исследований в метаболомно-микробиомном блоке работ;

различия аналитических платформ (таргетная *vs* нетаргетная метаболомика; 16S rRNA *vs* метагеномика) и преаналитических условий, критически влияющих на результаты; возможное публикационное смещение вследствие непропорционального опубликования позитивных результатов небольших исследований.

Заключение

В представленном обзоре обзоров (umbrella review) впервые систематизированы прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины) при язвенном колите с объединением метаболомных, микробиомных, фармакогенетических и клинико-лабораторно-эндоскопических предикторов в единую концепцию. Наибольшей доказательностью обладают предтерапевтическое тестирование TPMT и NUDT15 для безопасного назначения тиопуринов и мониторинг ФК, СРБ, альбумина и UCEIS для раннего выявления стероид-рефрактерности и риска колэктомии при тяжелом ЯК; микробная ацетилирующая активность выступает механистическим предиктором неудачи терапии 5-АСК. Метаболомные и микробиомные предикторы ответа на 5-АСК и ГКС остаются перспективными, но недостаточно доказанными.

Протокол исследования зарегистрирован: PROSPERO 2026 CRD420261434419.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

Источник финансирования. *Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 26-15-00516.*

Литература

1. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369 (9573): 1641–1657.
2. Turner D., Ket S., Dias S., et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019; 4 (2): 105–123.
3. Vich Vila A., Zhang J., Liu M., et al. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases. Gut. 2024; 73 (8): 1354–1365.
4. Shaw D.G., Aguirre-Gamboa R., Vieira-Silva S., et al. Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease. Gut. 2023; 72 (11): 2108–2121.
5. Dai L., Tang Y., Zhou W., et al. Gut microbiota and related metabolites were disturbed in ulcerative colitis and partly restored after mesalamine treatment. Front. Pharmacol. 2021; 11: 620724.
6. Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И. и др. Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров. Бюллетень сибирской медицины. 2025; 24 (2): 169–178.
7. Mehta R.S., Mayers J.R., Zhang Y., et al. Gut microbial metabolism of 5-ASA diminishes its clinical efficacy in inflammatory bowel disease. Nat. Med. 2023; 29 (3): 700–709.
8. Ling X., Xie B., Yang X., et al. Commensal bacteria promote azathioprine therapy failure in inflammatory bowel disease via decreasing 6-mercaptopurine bioavailability. Cell. Rep. Med. 2023; 4 (8): 101153.
9. Blesl A., Wurm P., Waschina S., et al. Prediction of response to systemic corticosteroids in active ulcerative colitis by microbial composition – a prospective multicenter study. Inflamm. Bowel Dis. 2024; 30 (1): 9–19.
10. Bernal-Monterde V., Pérez-García N., Espinosa-Pereiro J., et al. Role of pharmacogenomics in the efficacy and safety of thiopurines in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Gastroenterol. 2023; 57 (7): 671–685.
11. Ribeiro A.C., Gerheim P.S.A.S., Chebli J.M.F., et al. The role of pharmacogenetics in the therapeutic response to thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. J. Clin. Med. 2023; 12 (21): 6742.
12. Larabi A.B., Barnich N., Nguyen H.T.T. Gut microbiota metabolism of azathioprine: a new hallmark for personalized drug-targeted therapy of chronic inflammatory bowel disease. Front. Pharmacol. 2022; 13: 879170.
13. Liu D., Ouyang H.X., Xu X.J., Liu L. Systematic review with meta-analysis: fecal calprotectin as a surrogate marker for predicting relapse in adults with ulcerative colitis. Mediators Inflamm. 2019; 2019: 2136501.
14. Shi J.T., Chen N., Xu J., et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for predicting relapse in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. J. Clin. Med. 2023; 12 (3): 1206.
15. Zheng J., Fan Z., Li C., et al. Predictors for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Gastroenterol. 2024; 11: (1): e001587.
16. Bryant R.V., Brain O., Holbrook J., Travis S.P.L. Faecal calprotectin and UCEIS predict short-term outcomes in acute severe colitis. J. Crohns Colitis. 2018; 12 (6): 638–645.
17. Sarbagili-Shabat C., Scaldaferri F., Zittan E., et al. Gut microbiome-associated predictors as biomarkers of response to advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review. Gut Microbes. 2023; 15 (2): 2287073.
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.
19. Gates M., Gates A., Pieper D., et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. BMJ. 2022; 378: e070849.
20. Aromataris E., Lockwood C., Porritt K., et al. Eds. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI, 2024.

21. Pollock M., Fernandes R.M., Becker L.A., et al. Chapter V: overviews of reviews. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4 / ed. by J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, et al. Cochrane, 2023.
22. Бакулин И.Г., Акишина Ю.А., Лямина С.В., Маев И.В. Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в развитии внекишечных проявлений болезни Крона. Доказательная гастроэнтерология. 2025; 14 (3): 44.
23. He B.Q., Lai X.Q., Yang X., Zhou J. Association analysis of short-chain fatty acid levels and intestinal mucosal healing in ulcerative colitis patients. Inflamm. Bowel Dis. 2026: izag106.
24. Dang Y., Xu X., Ma J., et al. Gut microbiome signatures predict 5-ASA efficacy in ulcerative colitis. iScience. 2025; 28 (6): 112568.
25. Лямина С.В., Маев И.В. Кишечная микробиота: новые возможности диагностики и лечения. Клиническая медицина. 2024; 102 (4): 297–308.
26. Cornish J.S., Wirthgen E., Däbritz J. Biomarkers predictive of response to thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. Front. Med. (Lausanne). 2020; 7: 8.
27. Mooiweer E., Severs M., Schipper M.E., et al. Low fecal calprotectin predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: a plea for deep remission. United European Gastroenterol. J. 2015; 3 (1): 91–97.
28. Sasidharan S., Ananthakrishnan A.N. Fecal calprotectin is a predictor of need for rescue therapy in hospitalized severe colitis. Inflamm. Bowel Dis. 2022; 28 (12): 1833–1839.

Prognostic Markers of First-Line Therapy Efficacy in Ulcerative Colitis: an Umbrella Review

S.V. Lyamina, PhD, M.K. Devkota, A.V. Zaborovskiy, PhD, Prof., I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS

Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Svetlana V. Lyamina, svlvs@mail.ru

Aim *– to systematise and critically appraise the body of evidence from published systematic reviews, meta-analyses, prospective cohort studies and key primary works on prognostic markers of first-line therapy efficacy (5-aminosalicylic acid (5-ASA) preparations, systemic glucocorticosteroids (GCS) and thiopurines) in ulcerative colitis (UC), including metabolomic, microbiome, pharmacogenetic and clinical-laboratory-endoscopic predictors of response.*
Material and methods. *An umbrella review was performed in accordance with JBI and PRIOR guidance; a search was conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CDSR, Web of Science, Scopus and PROSPERO for 2015–2026. Methodological quality of included reviews was assessed with AMSTAR-2, certainty of the pooled evidence with GRADE; the degree of primary-study overlap (corrected covered area) was calculated.*
Results. *Synthesis shows that the most evidence-based predictive block in first-line therapy is thiopurine pharmacogenetics: TPMT and NUDT15 variants are robustly associated with the risk of severe myelosuppression (odds ratio (OR) for serious adverse events for NUDT15 up to 11.4), and genotype-guided dosing reduces haematological toxicity. Microbial inactivation of 5-ASA (acetylating gut-microbiota enzymes) predicts 5-ASA treatment failure; baseline microbiome profile weakly predicts GCS response in the overall cohort but is informative in biologic-naive patients. Faecal calprotectin (FC), C-reactive protein (CRP), albumin and the UCEIS are the best-studied clinical-laboratory predictors of GCS refractoriness and need for colectomy in severe UC (area under the ROC curve (AUC) up to 0.82). Faecal butyrate is an independent predictor of mucosal healing (AUC 0.847; up to 0.896 combined with CRP and GCS use).*
Conclusion. *Prognostic markers of first-line therapy efficacy in UC are multilevel and differ in evidential maturity, from high (thiopurine pharmacogenetics, FC) to low (metabolomic/microbiome predictors of 5-ASA and GCS response). An integrative umbrella review combining all categories of first-line predictors in UC has not been published previously; the available data justify priorities for prospective multicentre validation and the development of clinically applicable stratification models.*
Highlights:
- *Predictive markers of response to first-line conventional therapy (5-ASA, corticosteroids, and thiopurines) in ulcerative colitis have been systematically evaluated for the first time in an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses.*
- *Thiopurine pharmacogenetics (TPMT and NUDT15) represents the most robustly supported predictive biomarker domain: genotype-guided dosing reduces the risk of severe myelosuppression.*
- *Microbial inactivation of 5-ASA by intestinal microbiota-derived acetyltransferases predicts mesalazine treatment failure, whereas the baseline gut microbiome has only limited ability to predict response to corticosteroids.*
- *Faecal calprotectin, C-reactive protein, albumin, and the UCEIS are key clinical and laboratory predictors of steroid refractoriness and the need for colectomy in severe ulcerative colitis; faecal butyrate predicts mucosal healing.*
- *No previous integrative umbrella review has encompassed all categories of predictors of response to first-line therapy in ulcerative colitis, highlighting priorities for prospective validation and treatment personalisation.*

Keywords: *ulcerative colitis, first-line therapy, 5-aminosalicylic acid, mesalamine, glucocorticosteroids, thiopurines, azathioprine, TPMT, NUDT15, faecal calprotectin, short-chain fatty acids, bile acids, pharmacogenetics, gut microbiome, predictor of response, personalised medicine*