ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЦВЕТКОВА ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Потапов Александр Сергеевич
Научный консультант:
доктор медицинских наук
Семикина Елена Леонидовна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5
ВВЕДЕНИЕ 8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 17
1.1 Определение воспалительных заболеваний кишечника и их эпидемиология 17
1.2. Определение активности болезни Крона и язвенного колита 18
1.2.1. Классификация клинической и эндоскопической активности болезни Крона у детей 18
1.2.2. Классификация активности язвенного колита у детей 21
1.2.3. Монреальская классификация болезни Крона и язвенного колита 24
1.3. Обзор современных неинвазивных методов диагностики степени активности воспалительных заболеваний кишечника у детей 24
1.3.1. Эритроцитарные показатели при воспалительных заболеваниях кишечника 24
1.3.2. Тромбоцитарные показатели и особенности коагуляции при воспалительных заболеваниях кишечника 26
1.3.3. Лейкоциты и лейкоцитарные индексы при воспалительных заболеваниях кишечника 28
1.3.4. Скорость оседания эритроцитов 29
1.3.5. С-реактивный белок 29
1.3.6 Альбумин 30
1.3.7. Серологические маркеры при воспалительных заболеваниях кишечника 31
1.3.8. Витамин D при воспалительных заболеваниях кишечника 33
1.3.9. Маркеры кишечного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника 33
1.4. Обзор современных инструментальных методов диагностики степени активности воспалительных заболеваний кишечника у детей 37
1.4.1. Эндоскопические методы 37
1.4.2. Ультразвуковая диагностика 37
1.4.3. Магнитно-резонансная томография 38
1.4.4. Компьютерная томография 39
1.4.5. Видеокапсульная эндоскопия 39

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41
2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования 41
2.2. Методы исследования 44
2.3. Статистическая обработка полученных данных 46
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ 47
3.1. Возрастная, гендерная и нозологическая характеристика обследованных пациентов с болезнью Крона 47
3.2. Распределение эритроцитов и эритроцитарных показателей у детей с болезнью Крона в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания 49
3.3. Распределение тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у детей с болезнью Крона в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания 57
3.4. Распределение маркеров воспаления у детей с болезнью Крона в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания 63
3.5. Математическая модель для оценки эндоскопической активности при болезни Крона у детей 70
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ 72
4.1. Возрастная, гендерная и нозологическая характеристика обследованных пациентов с язвенным колитом 72
4.2. Распределение эритроцитов и эритроцитарных показателей у детей с язвенным колитом в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания 73
4.3. Распределение тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у детей с язвенным колитом в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания 80
4.4. Распределение маркеров воспаления у детей с язвенным колитом в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания 86
4.5. Математическая модель для оценки эндоскопической активности при язвенном колите у детей 94
ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ В КОПРОФИЛЬТРАТАХ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ 96

5.1. Иммунологические показатели в копрофильтратах при болезни Крона у детей 96
5.2. Иммунологические показатели в копрофильтратах при язвенном колите у детей 100
5.3. Особенности изменения иммунологических маркеров в копрофильтратах 103
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 106
6.1. Клинический случай № 1 106
6.2. Клинический случай №2 110
6.3. Клинический случай №3 114
6.4. Клинический случай №4 118
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 140
ВЫВОДЫ 141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANCA – антинейтрофильные антитела

ASCA – антитела к сахаромицетам

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой

SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) – простой эндоскопический индекс болезни Крона

ECCO – (European Crohn's and Colitis Organisation) Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита

ESGAR – Европейское общество радиологии желудочно-кишечного тракта и брюшной полости

ESPGAN – Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

HCT – гематокрит

HGB – гемоглобина

IFNγ – интерферон гамма

IG – незрелые гранулоциты

IPF – фракция незрелых тромбоцитов

IRF – относительное количество незрелых ретикулоцитов

LFR – относительное количество зрелых ретикулоцитов

LYM – лимфоциты

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV – средний объем эритроцита

MON – моноциты

MPV – средний объема тромбоцита

NE-SFL – реактивность нейтрофилов

NE-SSC – гранулярность нейтрофилов

NVDW – анизоцитоз нейтрофилов

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

PCT – тромбокрит

PDW – ширина распределения (анизоцитоз) тромбоцитов

P-LCR – фракция (коэффициент) больших тромбоцитов

PLT – тромбоциты

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

Q_1-Q_3 – интерквартильный размах

RDW – ширина распределения эритроцитов

RET – ретикулоциты

RET-He – содержание гемоглобина в ретикулоците

Se – чувствительность

sIgA – секреторный IgA

Sp – специфичность

TNFα – фактор некроза опухоли альфа

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

WBC – лейкоциты

Анти-GP2 IgA – антитела классов IgA к GP2 антигену центроацинарных клеток поджелудочной железы

Анти-GP2 IgG – антитела класса IgG к GP2 антигену центроацинарных клеток поджелудочной железы

АХЗ – анемия хронических заболеваний

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

Cut-off point – пороговое значение показателя

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – фекальный кальпротектин

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЯК – язвенный колит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением желудочно-кишечного тракта различной глубины и локализации с возможным развитием внекишечных осложнений. К группе ВЗК относят: болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцируемый колит (НК) [69, 133].

В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение защитных механизмов интестинального барьера в результате сложного взаимодействия факторов окружающей среды (кишечной микрофлоры, пищевых метаболитов), генетических факторов и дисрегуляции иммунного ответа в лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки [3, 30].

Заболеваемость ВЗК неуклонно растет и дебютировать патология может в любом возрасте. Приблизительно в 20–30% случаев ВЗК диагностируется в детском или подростковом возрасте [43, 88].

Стоит отметить, что у детей по сравнению со взрослыми отмечается более агрессивное течение и протяженное поражение кишечника, высокая степень активности заболевания с развитием различных осложнений [38, 133].

Все вышеперечисленное обусловливает необходимость своевременной диагностики ВЗК с последующим мониторингом пациентов с целью оценки состояния в динамике, а также подбора и своевременной коррекции терапии.

По данным последних рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO) и Европейского общества радиологии желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (ESGAR) единого эталонного стандарта для диагностики БК или ЯК не существует. Верификация диагноза ВЗК основана на сочетании клинических, биохимических, копрологических, эндоскопических, ультразвуковых, лучевых и гистологических исследований [67].

Ведущая роль в диагностике и мониторинге пациентов с ВЗК по – прежнему остается за илеоколоноскопией с взятием лестничной биопсии слизистой оболочки,

однако данный метод исследования имеет ряд ограничений, так как является инвазивным и дорогостоящим, а в педиатрической практике требует применения анестезиологического пособия [38]. Зачастую качество проведения илеоколоноскопии и интерпретация результатов зависит от квалификации специалиста.

В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется потребности в совершенствовании неинвазивных методик, которые были бы доступны, просты и удобны в практике врача. Особое внимание уделено различным лабораторным маркерам (в том числе серологическим и фекальным), а также ультразвуковым (УЗ) и магнитно-резонансным (МР) – методам [38, 67].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в качестве общеклинических маркеров определения активности ВЗК широко используются такие стандартные лабораторные показатели, как уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также учитывается концентрация гемоглобина (HGB), количество лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), уровень альбумина [88].

Наряду с вышеуказанными показателями широко распространено определение уровня фекального кальпротектина (ФК), как неспецифического маркера воспаления в кишечнике [71].

На современном этапе продолжается изучение различных дополнительных неинвазивных диагностических тестов, с помощью которых можно определить степень активности заболевания [19]. Так, например, в мировой литературе обсуждается возможность применения для оценки степени воспалительной активности при ВЗК у взрослых, помимо числа PLT, ряда тромбоцитарных показателей: тромбокрита (PCT), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов (PDW), коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR), фракции незрелых тромбоцитов (IPF) [82, 90, 115, 127].

Также в публикациях большое внимание уделено анемическому синдрому, который является наиболее частым внекишечным проявлением ВЗК [15, 72].

Вместе со стандартными показателями клинического анализа крови, такими как концентрация HGB, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), количество ретикулоцитов (RET), с помощью современных автоматизированных анализаторов крови, стало доступным определение новых дополнительных параметров эритроцитов и ретикулоцитов, которые могут быть информативны для дифференциальной диагностики анемического синдрома при БК и ЯК у детей и выбора дальнейшей тактике ведения пациента. Например, таким показателем можно считать содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He), который отражает наличие дефицита железа [124].

Встречаются и сведения о применении лейкоцитарных индексов в качестве неинвазивных маркеров воспаления при ВЗК: так Aydemir Y. с соавт. (2016) наряду с определением уровня лейкоцитов и нейтрофилов обсуждают информативность анизоцитоза нейтрофилов (NVDW) в качестве дополнительного маркера обострения ВЗК [17].

Особый интерес в качестве информативных и неинвазивных маркеров воспаления представляет оценка различных показателей в копрофильтратах (фекального кальпротектина, фекального лактоферрина, кальгранулина С, матриксных металлопротеиназ, липокалина и др.) [44, 74].

Таким образом, вопрос дальнейшей разработки неинвазивных методов диагностики и мониторинга ВЗК является актуальным, поскольку позволит определить новые подходы к оценке степени тяжести и активности заболевания, а также облегчит наблюдение за состоянием пациентов в динамике с применением легкодоступных, простых, атравматичных методов. Однако в педиатрии неинвазивная диагностика недостаточна разработана в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования

Разработка критериев неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей на основании современного автоматизированного клинического анализа крови и исследования копрофильтратов.

Задачи исследования

1. Определить взаимосвязь клинической и эндоскопической активности у детей с болезнью Крона и язвенным колитом.
2. Установить взаимосвязь между комплексом параметров автоматизированного клинического анализа крови с показателями клинической и эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита у детей.
3. Определить корреляцию уровней иммунологических маркеров (цитокины, anti-GP2 IgA и IgG антитела, секреторный IgA) в копрофильтратах с клиническими и эндоскопическими индексами активности воспалительных заболеваний кишечника у детей.
4. На основании комплекса изученных неинвазивных лабораторных показателей разработать математические модели для оценки эндоскопической активности процесса с целью оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при болезни Крона и язвенном колите у детей.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ изменения как рутинных, так и ряда дополнительных лабораторных маркеров диагностики воспалительной активности болезни Крона и язвенного колита у детей в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания.

Впервые у детей с воспалительными заболеваниями кишечника показано, что достижение клинической и эндоскопической ремиссий не сопровождается нормализацией уровня anti-GP2 IgA и IgG антител, секреторного IgA и провоспалительных цитокинов.

Выделены наиболее информативные показатели современного автоматизированного клинического анализа крови для оценки активности ВЗК, для которых определены пороговые значения («cut – off» point) с оптимальной чувствительностью и специфичностью.

Впервые разработаны математические модели с использованием высокотехнологичных показателей автоматизированного анализа крови и маркеров кишечного воспаления для неинвазивной оценки эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей по показателям простой эндоскопической оценки болезни Крона (SES-CD) и эндоскопического индекса тяжести язвенного колита (UCEIS).

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования определены основные изменения как рутинных, так и дополнительных маркеров активности ВЗК у детей в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания.

Установлены оптимальные значения показателей ряда дополнительных лабораторных маркеров воспаления для неинвазивной диагностики стадии эндоскопической активности при воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

Показана высокая диагностическая эффективность разработанных математических моделей для прогнозирования эндоскопической активности заболевания с помощью исследуемых лабораторных показателей.

На основании проведенного исследования оптимизирован подход к проведению эндоскопического исследования у пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности заболевания.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), гастроэнтерологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы», отделения гастроэнтерологии обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Методология и методы исследования

При выполнении работы был осуществлен тщательный анализ литературы, современных научных данных по вопросу методов и критериев диагностики степени активности ВЗК у детей в настоящее время. Особое внимание уделено изучению новых дополнительных неинвазивных маркеров диагностики ВЗК у детей.

В диссертационном исследовании были оценены данные 370 детей с диагнозом БК или ЯК, установленным на основании клинической картины, а также по результатам лабораторных и инструментальных методов исследований.

Оценку медицинской документации проводили за период 3 года, с учетом клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов.

Анализ полученных данных осуществляли в соответствии с современными методиками, включающими описательные статистики, оценку статистической значимости, ROC-анализ, корреляционный анализ. Для построения математических моделей прогнозирования эндоскопической активности с применением исследуемых лабораторных показателей был использован метод бинарной логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Наибольшую информативность среди расширенных показателей клинического анализа крови для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника у детей имеет повышение числа тромбоцитов в сочетании со снижением их среднего объема, уменьшением крупной фракции и показателя анизоцитоза тромбоцитов.
2. Отмечается взаимосвязь выраженности анемического синдрома и степени активности воспалительных заболеваний кишечника у детей, при этом анемия при болезни Крона и язвенном колите имеет разные лабораторные характеристики: при болезни Крона лабораторные признаки дефицита биодоступного железа (гипохромия эритроцитов и ретикулоцитов) прогрессируют по мере нарастания степени активности; при язвенном колите значительный вклад в развитие анемического синдрома вносит кровопотеря.
3. Определение комплекса медиаторов воспаления в копрофильтратах больных болезнью Крона и язвенным колитом информативно для уточнения особенностей патогенеза воспалительных заболеваний кишечника.
4. Разработанные на основании неинвазивных лабораторных исследований математические модели позволяют оптимизировать показания к проведению эндоскопических исследований у детей с клинико-лабораторной ремиссией воспалительных заболеваний кишечника.

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и ведении пациентов с ВЗК в детском возрасте, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе.

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается выбором релевантного дизайна исследования, репрезентативной выборкой пациентов, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными.

Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Осенние Филатовские чтения — важные вопросы детского здоровья» (26-27 сентября 2019 г., г. Пенза); научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения» (2 декабря 2019 г., г. Москва); 15th congress of ECCO (12-15 февраля 2020 г., г. Вена, Австрия); научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2020» (2 декабря 2020 г., г. Москва); XXVII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (22-24 сентября 2020 г.); XXVIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (23 – 25 марта 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации всего опубликовано 8 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 3 (из них статей в журналах, индексируемых в Scopus – 1), тезисов – 5.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном активном участии в исследовательской работе на всех ее этапах: в анализе литературы, постановке цели и задач исследования, разработке методических подходов и их выполнения, ведении пациентов в стационаре, обработке медицинской документации, формировании базы данных, статистической обработке, анализе полученных

результатов, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Общий объем работы составляет 160 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав собственных наблюдений, главы с клиническими примерами, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций.

Работа иллюстрирована 40 таблицами, 30 рисунками и 4 клиническими примерами. Список использованной литературы включает 144 источника: 11 отечественных и 133 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современное представление о методах диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей

1.1 Определение воспалительных заболеваний кишечника и их эпидемиология

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит (НК), представляют собой группу хронических иммуноопосредованных рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта [69].

Этиология ВЗК продолжает изучаться по сей день, однако патогенез развития данной патологии пока окончательно не ясен [76].

Предполагается, что риск развития ВЗК связан с факторами окружающей среды, рационом питания, изменениями в составе микробиома, а также с наличием генетической предрасположенности у определенных лиц [58].

Частота и распространенность ВЗК неуклонно растет по всему миру как во взрослой популяции, так и среди детей и сильно варьируется в зависимости от географической зоны [113].

Согласно последним данным, полученным в результате популяционного исследования в США, распространенность ВЗК у детей и взрослых в 2016 году составила 77,0 и 478,4 случая на 100 000 человек, соответственно [136].

Распространенность ВЗК в РФ в целом неизвестна. Результаты отдельных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ВЗК в России составляет 3,0–4,5 на 100 тысяч населения для БК и 19,3–29,8 на 100 тысяч населения для ЯК [2].

К сожалению, данные по распространенности и частоте ВЗК в педиатрической популяции крайне ограничены. Известно, что в 20–30% случаев болезнь манифестирует в возрасте до 20 лет, и как правило, течение ВЗК в раннем возрасте ассоциировано с более протяженным поражением кишечника, высокой

активностью заболевания, развитием различных осложнений по сравнению со взрослой популяцией [88].

1.2. Определение активности болезни Крона и язвенного колита

1.2.1. Классификация клинической и эндоскопической активности болезни Крона у детей

Для оценки клинической активности БК в детском возрасте применяют педиатрический индекс активности болезни Крона (The Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI). Данный индекс основан на оценке следующих критериев: степень болевого абдоминального синдрома, количество дефекаций в сутки, наличие примеси крови в стуле, общее самочувствие, физическое развитие, перианальные изменения, пальпация живота, внекишечные проявления БК, уровень гематокрита, альбумина, СОЭ, также учитывают пол и возраст ребенка. Сумму баллов не более 10 расценивают как клиническую ремиссию, 11-30 баллов – низкую активность, более 30 баллов – умеренную/высокую активность [122].

Ниже представлена шкала «Педиатрический индекс активности болезни Крона - PCDAI», которую используют для оценки клинической активности БК у детей (Таблица 1).

Таблица 1 – Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI) [110]

Критерии		**Балл**
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0-1раза в день, жидкий, без примесей крови	0
	2-5 раза в день, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 раз в день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5

Продолжение Таблицы 1

	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела не более 1-9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
Рост	Ниже одного центеля	0
	От 1-2 центедей	5
	Ниже двух центелей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	Нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	Нет	0
	Одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33	0
	28-32	2,5
	<28	5
Гематокрит (девочки 11-18 лет)	>34	0
	29-34	2,5
	<29	5
Гематокрит (мальчики 11-14 лет)	>35	0
	30-34	2,5
	<30	5
Гематокрит (мальчики 15-18 лет)	>37	0
	32-36	2,5
	<32	5
СОЭ (мм/час)	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5

Продолжение Таблицы 1

Альбумин (г/дл)	>3,5	0
	3,1-3,4	2,5
	<3,0	5

Для эндоскопической оценки состояния нижних отделов ЖКТ используют ряд различных балльных систем. Наибольшее применение для оценки степени тяжести БК получил эндоскопический индекс - Crohn’s disease endoscopic index of severity (CDEIS) и простая эндоскопическая оценка БК - Crohn’s disease endoscopic index of severity (SES-CD) [59].

Индекс CDEIS впервые был представлен в 1989 году. Он основан на оценке наличия таких поражений как глубокие (максимум 12 баллов) и поверхностные язвенные дефекты (максимум 6 баллов), длина изъязвленной слизистой оболочки и длина воспаленной слизистой оболочки на протяжении 10 см (максимум 10 баллов для каждого из критериев). Все эти баллы суммируют для каждого из 5 сегментов кишечника (прямая кишка, сигмовидная, левая ободочная кишка, поперечная ободочная кишка, правая ободочная кишка и подвздошная кишка) и делят на количество оцениваемых сегментов. Дополнительные баллы начисляют за изъязвленный или не изъязвленный стеноз (по 3 балла). Максимальный балл по шкале CDEIS составляет 44 балла. Однако подсчет индекса CDEIS является трудоемким процессом, требующим соответствующей подготовки и опыта специалиста, поэтому не получил широкого практического применения [22].

В клинической практике наиболее распространенным в применении является индекс SES-CD, который предполагает оценку 4 эндоскопических критериев: размеры язвенных дефектов, протяженность язвенных поражений, протяженность воспаления, наличие стенозов на протяжении 5 сегментов кишечника. Каждый из критериев оценивают от 1 до 3 баллов. Максимальное количество баллов по шкале SES-CD – 60 [22].

Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивают следующим образом: 0–2 балла - ремиссия; низкая активность - 3–6 баллов; умеренная активность 7–15 баллов; высокая активность >16 баллов [59, 79, 107].

Далее представлена шкала «Простая эндоскопическая оценка БК - SES-CD», которую используют для оценки эндоскопической активности БК у детей (Таблица 2).

Таблица 2 – Простой эндоскопический индекс БК (SES-CD) [36]

	0	**1**	**2**	**3**
Наличие язв	Нет	афты	D=0,2-2 см	D>2см
Язвенное поражение	Нет	<10%	10-30%	>30%
Пораженная поверхность	Нет	<50%	50-75%	>75%
Наличие стеноза	Нет	Единичный, есть проходимость	Множественные, есть проходимость	Кишечная непроходимость
Количество пораженных сегментов	0	1	>1	

Для оценки эндоскопической активности у пациентов с БК после резекции кишечника используют индекс Rutgeerts score (RS), где оценивается количество афт или язвенных дефектов, наличие воспаления и сужений в месте формирования тонко-толстокишечного анастомоза или неоилеума [70].

1.2.2. Классификация активности язвенного колита у детей

Для объективной оценки степени клинической активности ЯК у детей используют педиатрический индекс активности язвенного колита – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), представленный в Таблице 3. Учитывают наличие боли в животе, количество дефекаций за сутки, консистенцию стула, наличие примеси крови в стуле, количество ночных дефекаций, общее самочувствие. Количество баллов до 10 – расценивают как ремиссию, 11-34 балла

– низкую активность, 35-64 балла – умеренную активность, свыше 65 баллов – высокую степень клинической активности [39].

Таблица 3 – Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) [120]

Критерий	**Баллы**
Боль в животе	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильные боли	10
Ректальные кровотечения	
Нет	0
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	10
Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
Значительное количество (более 50% количества стула)	30
Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
Частота стула за 24 часа	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызывающий пробуждение)	
Нет	0
Есть	10
Уровень активности	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10

Для оценки эндоскопической активности ЯК также существует ряд шкал. Например, система оценки Mayo, которая была представлена Schroeder K. W. с соавт. в 1987 году, включает в себя как эндоскопические изменения, так и клинические проявления. К эндоскопическим критериям оценки Mayo относят: степень воспаления слизистой оболочки толстого кишечника, выраженность сосудистого рисунка, наличие язв и эрозий, кровотечения, контактную кровоточивость. Систему оценки Mayo преимущественно используют в клинических исследованиях для оценки ответа на проводимую терапию. Применение данной системы ограничено в связи с наличием такого субъективного критерия как контактная кровоточивость [56].

Альтернативный индекс был представлен Travis S. P. с соавт. в 2012 году – это эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS), который представлен в Таблице 4.

Для оценки данного индекса используют следующие эндоскопические критерии: наличие эрозий или язв (0-2 балла), кровотечения (1-4 балла) и степень выраженности сосудистого рисунка (0-2 балла). Максимальная сумма – 8 баллов. Оценку проводят по наиболее пораженному сегменту толстого кишечника [56, 75].

Таблица 4 – Эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) [119]

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

1.2.3. Монреальская классификация болезни Крона и язвенного колита

В 2008 году была разработана и широко внедрена в практику Монреальская классификация БК и ЯК. Критериями данной классификации при БК являются: возраст дебюта заболевания, локализация поражения (выделяют терминальный илеит, колит, илеоколит, поражение верхних отделов ЖКТ), фенотип заболевания (выделяют терминальный илеит, колит, илеоколит, поражение верхних отделов ЖКТ) [48].

При ЯК оценивают протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (выделяют проктит, левосторонний колит, тотальный колит), а также оценивают клиническую активность заболевания по шкале Truelove-Witts (выделяют легкую, средне-тяжелую и тяжелую атаки) [56].

1.3. Обзор современных неинвазивных методов диагностики степени активности воспалительных заболеваний кишечника у детей

Определение различных биомаркеров является доступным и информативным инструментом для верификации диагноза ВЗК, проведения дифференциальной диагностики между БК и ЯК, уточнении степени тяжести заболевания, подбора терапии и дальнейшей оценки ее эффективности [99].

1.3.1. Эритроцитарные показатели при воспалительных заболеваниях кишечника

Анемия – одно из наиболее распространенных внекишенчных проявлений ВЗК. Прогрессирование степени ее тяжести в значительной степени ухудшает состояние пациента, а также может способствовать снижению когнитивных функций. При этом даже на фоне адекватной терапии анемия может сохраняться в течение длительного времени [15].

В большинстве случаев у пациентов с ВЗК в детском возрасте отмечается железодефицитная анемия (ЖДА) или анемия хронических заболеваний (АХЗ). Дефицит железа, как правило, обусловлен недостаточным его поступлением с пищей, нарушенным всасыванием различных микро- и макроэлементов в тонкой

кишке и длительной хронической кровопотерей. Как в случае АХЗ, так и при ЖДА ведущую роль занимает длительное хроническое воспаление [72], которое, в свою очередь, приводит к воспалительной блокаде утилизации железа, тем самым замедляя эритропоэз.

Стоит отметить, что распространенность анемии превалирует у пациентов с БК по сравнению с ЯК, при этом для первых, как правило, характерна АХЗ, а для вторых – ЖДА [15].

По данным Miller S. D. с соавт. (2019) распространенность анемии у детей с ВЗК составляет 43-50%, при этом у пациентов с БК анемия была выявлена в 51% случаев, а при ЯК – в 43% [124].

Наряду со стандартными показателями клинического анализа крови, такими как HGB, MCV, MCH, RET, с помощью современных анализаторов крови стало доступным определение новых дополнительных параметров эритроцитов и ретикулоцитов, которые могут быть информативны для дифференциальной диагностики анемического синдрома и выбора дальнейшей тактики ведения у детей с БК и ЯК.

К таким показателям можно отнести среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He), относительное количество незрелых ретикулоцитов (IRF).

Считается, что показатель RET-He (или CHr), определяющий наличие дефицита железа – достоверный и ранний индикатор ЖДА [124].

Преимущество этого маркера заключается в том, что он менее подвержен влиянию воспалительного процесса в организме в отличие от многих других «традиционных» лабораторных параметров [111].

В исследовании Urrechaga E. с соавт. (2019) было показано, что среди 123 пациентов с ВЗК у 48,8% была выявлена ЖДА, у 21,9% – АХЗ, а в 29,3% случаев анемия имела смешанный характер (ЖДА+АХЗ). В качестве «золотого стандарта» для оценки наличия дефицита железа использовали определение уровня растворимого рецептора трансферрина. По данным ROC-анализа показатель RET-He имел наилучшую чувствительность и специфичность (AUC 0,858, ДИ 95%, 0,816-0,952; чувствительность – 76,8% и специфичность 99,8% при отсекающем

значении 30 пг) для оценки степени дефицита железа в организме у пациентов с ВЗК [124] и проведения дифференциальной диагностики латентной ЖДА от других форм анемии. Однако ограниченные данные об использовании этого показателя у детей пока не позволяют сделать однозначный вывод о его информативности в педиатрической популяции.

Показатель IRF определяется как соотношение молодых форм ретикулоцитов и общего количества ретикулоцитов. Молодые формы ретикулоцитов имеют большие размеры и высокое содержание РНК, в связи с чем обладают наибольшим светорассеянием. Данный показатель – чувствительный маркер активации эритропоэза вне зависимости от его причины, в связи с чем он может быть использован для диагностики скрытого кровотечения, оценке активности гемолиза и контроля эффективности терапии для оценки ответа костного мозга [1].

Таким образом, применение методов проточной гемоцитометрии в современных гематологических анализаторах, с помощью которых возможно определение ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей крови, является важным диагностическим и дифференциальным критерием анемического синдрома у детей с ВЗК.

1.3.2. Тромбоцитарные показатели и особенности коагуляции при воспалительных заболеваниях кишечника

Впервые данные о реактивном тромбоцитозе при ВЗК были опубликованы Morowitz D.A. с соавт. в 1968 году, которые сообщили, что концентрация тромбоцитов значимо возрастала при высокой клинической активности болезни [78].

Наряду с тем, что тромбоциты – основной компонент сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, они также вовлечены в процесс хронического воспаления, что является следствием аберрантного тромбопоэза в костном мозге под влиянием медиаторов воспаления и сокращения продолжительности жизни

тромбоцитов из-за их ускоренной активации и чрезмерного потребления в местах воспаления [127].

Активация тромбоцитов происходит в фазу обострения заболевания, что усиливает процесс воспаления в слизистой оболочке кишечника, а также ведет к повышению секреции различных биологически активных веществ (таких как фактор активации тромбоцитов, тромбоцитарный фактор роста, тромбоцитарный фактор IV, β-тромбоглобулин, фактор Виллебранда, фибриноген, плазминоген, протеина S, факторов V, VIII, XI, фактор роста эндотелия, P-селектин, ADP-фактор рибозилирования, ингибитор активации плазминогена I типа, тканевой фактор циклооксигеназы, а также различных хемокинов, интерлейкина -8 и интерлейкина -1β), что поддерживает воспалительный процесс, а также увеличивает проницаемость сосудов [71, 90].

Учитывая, что тромбоцитоз характерен для пациентов с ВЗК, в последние годы большое внимание отведено исследованию различных «тромбоцитарных индексов»: MPV, PDW, P-LCR.

Так, по данным ряда зарубежных исследований выявлено, что у пациентов с БК и ЯК в стадии обострения отмечалось статистически значимое снижение уровня MPV, PDW и нарастание уровня PCT в сравнении с группой контроля среди здоровых людей. В работе Yüksel O. с соавт. (2009) описана корреляция между активностью заболевания и уровнем MPV [137].

Öztürk Z. A. и соавт. (2013) в своем исследовании доказали, что уровень PDW и PCT можно успешно использовать для оценки степени тяжести у пациентов с БК и ЯК [90].

Таким образом, длительное хроническое воспаление при ВЗК приводит к увеличению числа тромбоцитов и изменению их морфологических параметров. Следовательно, дальнейшее изучение информативности «тромбоцитарных» индексов, как неинвазивных и при этом доступных и эффективных методов диагностики и последующего наблюдения при ВЗК является перспективным и актуальным вопросом.

1.3.3. Лейкоциты и лейкоцитарные индексы при воспалительных заболеваниях кишечника

Известно, что любой воспалительный процесс, в том числе в рамках течения ВЗК, как правило, сопровождается повышением количества лейкоцитов во время ответа острой фазы. При этом доказано, что на фоне лечения ВЗК также могут отмечаться изменения лейкоцитарного звена: при приеме стероидов число лейкоцитов может значительно увеличиваться, а на фоне терапии тиопуринами (азатиоприн, 6-меркаптопурин) – снижаться.

Однако лейкоцитоз не является специфическим маркером активности процесса, в связи с чем продолжается поиск других показателей лейкоцитарного звена, которые могут быть более чувствительными и специфичными.

Так, например, Aydemir Y. и соавт. (2016) в своем исследовании продемонстрировали, что ширина распределения нейтрофилов (NVDW) была значительно выше у детей с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми. Нарастание уровня NVDW до 22,42 ± 2,13 отмечалось у пациентов с обострением ВЗК по сравнению с фазой ремиссии – 19,22 ± 1,63, ($p < 0,001$) [17].

В исследовании Xu M. и соавт. (2019) обсуждается, что снижение уровня соотношения лимфоцитов к моноцитам может использоваться в качестве доступного и информативного критерия для оценки степени активности ЯК или БК [135].

Флуоресцентная проточная цитометрия позволяет выявлять незрелые клетки на основании более высокого содержания в них нуклеиновых кислот по сравнению со зрелыми клетками. К такому показателю можно отнести незрелые гранулоциты (IG), которые входят в дифференциальный подсчёт лейкоцитов в качестве отдельной субпопуляции. Подсчёт незрелых гранулоцитов включает в себя промиелоциты, миелоциты. Их выявление подразумевает наличие активного воспалительного процесса в организме.

На основании данных различных исследований можно судить об информативности лейкоцитарных индексов в качестве дополнительных параметров для оценки степени активности ВЗК у детей.

1.3.4. Скорость оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - лабораторный показатель, отражающий соотношение фракций белков плазмы. Метод основан на способности эритроцитов в лишенной возможности свертывания крови оседать под действием силы тяжести в присутствии белков острой фазы. Изменение СОЭ может служить косвенным признаком текущего воспалительного процесса.

Таким образом, СОЭ изменяется в зависимости от концентрации белков плазмы и величины гематокрита и при ВЗК обеспечивает простую и быструю оценку изменений белков плазмы в острой фазе реакции. Известно, что СОЭ – достаточно информативный показатель для оценки степени активности как БК, так и ЯК [114].

Однако на значение СОЭ влияет множество различных факторов, например, размер, форма и количество эритроцитов, возраст, пол пациента и т. д. Также СОЭ, по сравнению с С-реактивным белком, достигает максимального значения более медленно и впоследствии медленно снижается [114].

В связи с этим оценку СОЭ необходимо рассматривать как скрининговый тест, который не имеет специфичности, но при этом в совокупности с другими показателями может эффективно применяться для диагностики системной воспалительной реакции [29].

1.3.5. С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) — это белок острой фазы воспаления. Под действием противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей – альфа и в особенности интерлейкина-6) его синтез увеличивается уже через 6 часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов после начала воспаления [37].

Концентрация СРБ в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания и стадией процесса. Следовательно, СРБ используется в клинической диагностике наряду с СОЭ как маркер воспаления, в том числе и при ВЗК [29]. При этом СРБ считается более информативным показателем, так как быстро достигает

максимального значения от начала воспалительного процесса и также быстро нормализуется по мере разрешения воспаления по сравнению с СОЭ. Также значение СРБ является более чувствительным и специфичным методом диагностики воспаления нежели СОЭ [121].

Изменение концентрации СРБ, как маркера воспаления, достаточно хорошо изучено при ВЗК: как правило уровень СРБ повышен у большинства пациентов с обострением БК, особенно при наличии таких осложнений, как свищи, абсцессы, и приблизительно у половины пациентов с тяжелой атакой ЯК [99].

В чем причина, что при БК выявляется значительное повышение концентрации СРБ, а при ЯК - СРБ повышен незначительно или вовсе остается в пределах референсных значений в настоящее время достоверно неизвестно. В зарубежных литературных источниках встречаются сведения, о том, что это может быть связано с тем, что при ЯК в патологический процесс вовлечена лишь слизистая оболочка кишечника, а при БК поражение носит трансмуральный характер. Также имеются данные, что концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6), под действием которого происходит синтез СРБ, у пациентов с БК значительно выше, чем у пациентов с ЯК, что может объяснять разницу в показателях СРБ при БК и ЯК [29].

Таким образом, можно предположить, что СРБ является достаточно информативным маркером воспаления, в том числе и у детей с ВЗК, однако предпочтительней использовать его в комплексе с другими лабораторными показателями для своевременной и более точной диагностики.

1.3.6 Альбумин

Альбумин представляет собой отрицательный белок острой фазы, то есть его концентрация при воспалительном процессе снижается не менее чем на 25%. Данный биохимический показатель достоверно коррелирует с активностью ВЗК и тяжестью течения заболевания. Так, в стадии обострения БК или ЯК может отмечаться снижение концентрации альбумина в сыворотке крови [29].

По данным проведенных исследований, если при верификации диагноза отмечался низкий уровень альбумина, в дальнейшем это было ассоциировано с высокой вероятностью необходимости применения азатиоприна, генно-инженерных препаратов в терапии, а также хирургического лечения, как при БК, так и ЯК в детской популяции [144].

1.3.7. Серологические маркеры при воспалительных заболеваниях кишечника

При установлении диагноза ВЗК, проведении дифференциальной диагностики между БК и ЯК, наиболее часто исследуют антитела к сахаромицетам (ASCA) и антинейтрофильные антитела (ANCA) [21].

ASCA направлены против олигоманнозных эпитопов на клеточной стенке дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Появление ASCA можно объяснить перекрестной реакцией с распространенным дрожжевым грибком *Candida Albicans*. Антитела могут быть представлены классами IgG или IgA, обладая специфичностью до 93%. При исследовании сыворотки крови ASCA-антитела детектируются в 60% случаев у пациентов с БК и лишь в 10% случаев у пациентов с ЯК [9].

Стоит отметить, что положительный титр ASCA класса IgG, как правило, выявляется при БК у пациентов с поражением терминального отдела подвздошной кишки, и соответственно, в случае ретроградного илеита у пациентов с ЯК в сыворотке крови также могут быть обнаружены антитела к ASCA. Наличие антител к ASCA класса IgA ассоциировано с более агрессивным течением БК, в том числе с развитием осложнений (стенозов и/или свищей), что в дальнейшем может потребовать хирургического лечения. Однако в 5% случаев антитела к ASCA определяются и у здоровых людей в популяции [54, 99].

По данным отечественной литературы антитела к ASCA чаще выявляются у родственников больных БК (20-25%) по сравнению с частотой встречаемости показателя в здоровой популяции (0-5%) и больных с ЯК (10-15%). ASCA класса

IgA встречаются в азиатских странах, но чаще всего у европейцев. Специфичность ASCA IgG- и IgA-антител при БК составляет 95-100% [9].

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — группа аутоантител, главным образом IgG, образующихся к различным ферментам, содержащимся в азурофильных гранулах нейтрофилов и моноцитов. По типу окрашивания выделяют цитоплазматические антинейтрофильные антитела – cANCA, перинуклеарные антинейтрофильные антитела – pANCA и атипичные антинейтрофильные антитела – xANCA [54].

pANCA определяются примерно в 60% случаев в сыворотке крови при ЯК и в 20% случаев у пациентов с БК толстого кишечника, но их чувствительность и специфичность недостаточна для окончательной верификации диагноза [99].

cANCA, взаимодействующие с протеиназой-3 (PR3-ANCA), высоко чувствительны и специфичны (58% и 93% соответственно) для ЯК как у взрослых, так и у детей. При этом у пациентов, не страдающих ВЗК, ANCA обнаруживается примерно в 3% случаев [54].

Также существует ряд более современных серологических маркеров, которые могут применяться при диагностике и мониторинге ВЗК, к которым относят антитела к мембранному белку (порину внешней мембраны) *Escherichia coli* (OmpC), антитела к гликанам бактериальной стенки, включающие три типа: ACCA, ALCA, AMCA; аутоантитела против бокаловидных клеток (GAB), желудочные аутоантитела против бокаловидных клеток (gGAB), экзокринные панкреатические аутоантитела (PAB). Однако применение этих маркеров не получило широкого распространения в настоящее время из-за достаточно спорной диагностической ценности: встречаемость этих маркеров не превышает 20-40% у взрослых пациентов с ВЗК [9, 54, 87].

Соответственно, в настоящий момент наиболее информативными серологическими маркерами для верификации ВЗК, проведения дифференциальной диагностики между БК и ЯК являются ASCA и PR3-ANCA маркеры [54, 87].

1.3.8. Витамин D при воспалительных заболеваниях кишечника

У пациентов с ВЗК нередко определяется недостаточность витамина D, что предположительно связано с синдромом мальабсорбции в рамках основного заболевания [139].

По данным Pallav K. и соавт. (2017) дефицит витамина D достигает 61,6% у пациентов с ВЗК. [91] Снижение концентрации витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови отмечается преимущественно у пациентов с ВЗК в активной фазе заболевания [60].

По сведениям Syed S. и соавт. (2017) дефицит витамина D может быть ассоциирован с риском развития анемии [112].

Предполагают, что это обусловлено влиянием витамина D на провоспалительные цитокины и белок гепсидин, который непосредственно регулирует обмен железа. Провоспалительные цитокины, которые как правило повышены при ВЗК, стимулируют экспрессию гепсидина, что ведет к снижению абсорбции железа в тонком кишечнике и секвестрации железа в макрофагах, что замедляет эритропоэз и приводит к анемии [85]. Это ведет к снижению биодоступности железа, тем самым замедляя эритропоэз и приводит к развитию анемии [18]. Следовательно, требуется своевременная и адекватная саплементация холекальциферола для коррекции статуса витамина D.

1.3.9. Маркеры кишечного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника

Применение различных маркеров кишечного воспаления является удобным, эффективным и неинвазивным способом оценки воспалительного процесса на протяжении кишечника.

Существует ряд различных фекальных биомаркеров, которые используют для диагностики и мониторинга ВЗК. Наиболее широкое применение в клинической практике получил фекальный кальпротектин (ФК), который впервые был описан в 1980 году Fagerhol M. с соавт. и обозначен как белок «L1» [41].

ФК представляет собой гетерокомплекс S100A8 и S100A9, представляющий собой кальций- и цинксвязывающий белок с молекулярной массой 36 кДа. Это основной белок нейтрофилов и макрофагов, на который приходится около 60% цитозольного белка, высвобождающегося при гибели и апоптозе клеток [7].

ФК содержится во всех жидкостях организма и пропорционально степени воспаления ингибирует металлопротеиназы, проявляет антибактериальную и противогрибковую активность, а также индуцирует клеточный апоптоз в клетках. ФК устойчив к разрушению под воздействием бактериальной флоры в кишечнике, равномерно распределяется по фекалиям и остается стабильным в стуле в течение 1 недели в условиях комнатной температуры. Достаточно до 5 г биоматериала для достоверного определения уровня ФК с помощью иммуноферментного анализа [33].

Получены данные, свидетельствующие о том, что секреция ФК может изменяться на фоне приема ряда препаратов, например, из группы ингибиторов протонной помпы или нестероидных противовоспалительных средств. Во избежание ложных результатов предпочтительно прекратить прием данных препаратов как минимум за две недели до сдачи анализа [74].

По результатам многочисленных исследований выявлена сильная корреляция ФК с активностью воспалительного процесса на протяжении толстого кишечника, в том числе с эндоскопической активностью заболевания - повышение его уровня является предиктором обострения ВЗК [99].

В большинстве зарубежных исследований пороговым значением («cut-off» точкой) для прогнозирования обострения с вероятностью более 90% как у детей, так и у взрослых с диагнозом ВЗК является показатель ФК более 250 мкг/г. [52, 117]

Стоит отметить, что уровень ФК меняется с возрастом: у новорожденных детей ФК достаточно высокий и в среднем составляет 375,2 мкг/г, что принято считать нормой [143].

По разным данным это связывают с чрезмерным бактериальным ростом в кишечнике и высокой проницаемостью кишечника в период новорожденности, а

также с возможным риском развития некротизирующего энтероколита у недоношенных и пр. [83, 101].

В течение первых недель жизни уровень ФК постепенно снижается и лишь к 5 годам достигает стабильно нормального значения.

Так, по результату исследования Zhu Q. и соавт. (2016), у здоровых детей в возрасте 1-2 года медиана уровня ФК составила 96,14 мкг/г, в возрастной группе 2-3 года – 81,48 мкг/г, в возрасте 3-4 лет – 65,36 мкг/г [143].

Ezri J. с соавт. (2011) в своей работе также рекомендуют использовать «cut-off» значения уровня ФК в зависимости от возраста: на первом году жизни < 350 мкг/г; для детей старшего возраста < 275 мкг/г и для взрослых < 50 мкг/г [40].

У пациентов с ВЗК в педиатрической популяции ФК также имеет большую диагностическую ценность: в исследовании Holtman G. и соавт. (2017), по данным ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) для ФК составила 0,95; 95% ДИ, 0,93-0,98, что даже превосходит ценность наиболее распространенных биомаркеров: СОЭ, альбумин, СРБ, PLT, HGB, для которых AUC составляет 0,84, 0,82, 0,79, 0,79, 0,76 с ДИ 95%, соответственно [53].

Таким образом, ФК является доступным, чувствительным и неинвазивным методом диагностики и мониторинга ВЗК, что определяет его эффективность.

Однако ФК может быть повышен не только при ВЗК, но и на фоне пищевой аллергии, инфекционного процесса в кишечнике, целиакии, муковисцидозе, при приеме различных лекарственных препаратов, что важно учитывать при верификации диагноза и дальнейшем мониторинге активности заболевания.

Альтернативный маркер воспаления в кишечнике – фекальный лактоферрин (ФЛ) впервые был выделен из молока млекопитающих в 1960 году [77]. Он представляет собой многофункциональный белок из группы трансферринов, являясь одним из компонентов иммунной системы, лактоферрин принимает участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления [62]. Он содержится в грудном молоке, плазме крови, практически во всех экзокринных секретах и нейтрофилах и выделяется при их дегрануляции, что

может косвенно отражать интенсивность воспалительной реакции при ВЗК. ФЛ относительно устойчив в окружающей среде, в неизменном виде может находиться в кале до пяти суток в условиях комнатной температуры [4].

По данным ряда исследований ФЛ – достоверный маркер воспаления в кишечнике у пациентов с ВЗК, а нарастание его уровня коррелирует со степенью эндоскопической активности процесса [23]. Чувствительность ФЛ у детей с ВЗК достигает 100%, специфичность – 95%. Положительная прогностическая значимость достигает 97,3%, отрицательная прогностическая значимость – 100% [74].

Таким образом, ФЛ также является диагностически значимым маркером воспаления в кишечнике наряду с ФК.

Кроме ФК и ФЛ выделяют ряд альтернативных фекальных показателей, которые рассматривают как потенциальные маркеры кишечного воспаления. К ним относят: кальгранулин С, матриксные металлопротеиназы, фекальный гемоглобин, фекальная М2 изоформа пируваткиназы, липокалин, миелопероксидаза, фекальный лизоцим (мурамидаза), неоптерин, полиморфонуклеарную нейтрофильную эластазу, оксид азота, фекальный эозинофильный белок, фекальную бета-глюкуронидазу, альфа1-антитрипсин, человеческий нейтрофильный пептид, бетадефенсин-2 и пр. [32, 33, 57, 61, 102].

Также в литературе встречается ряд публикаций об информативности анти-GP2 антител в копрофильтратах, которые представляют собой белок гранул зимогена поджелудочной железы и выделяются в просвет кишечника с пищеварительными ферментами, в качестве критерия воспалительной активности при ВЗК [11, 98, 132].

Требуется дальнейшее углубленное исследование вышеуказанных фекальных маркеров воспаления для выявления наиболее информативных показателей среди пациентов с ВЗК, в том числе среди детей. В настоящее время наиболее информативными, доступными маркерами кишечного воспаления по – прежнему остаются ФК и ФЛ. Они получили наибольшее распространение в клинической практике [33, 102].

1.4. Обзор современных инструментальных методов диагностики степени активности воспалительных заболеваний кишечника у детей

В соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN) достоверная диагностика ВЗК должна основываться на сочетании анамнеза, физикального и лабораторного обследования, проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и илеоколоноскопии с гистологией и визуализацией тонкой кишки [64].

1.4.1. Эндоскопические методы

При БК и ЯК отмечаются изменения в кишечнике в виде воспаления и эрозивно-язвенных дефектов, в связи с чем эндоскопическое обследование используется как для верификации диагноза, оценки протяженности поражения, степени активности заболевания, так и для дальнейшего мониторинга состояния на фоне проводимой терапии, оценки степени заживления слизистой оболочки, наличия осложнений на фоне течения ВЗК [22, 34, 100].

Предпочтительно проведение илеоколоноскопии с биопсией слизистой оболочки для оценки состояния толстого кишечника и дистальных отделов подвздошного кишечника, а также ЭГДС, так как в 31% у пациентов отмечается бессимптомное поражение верхних отделов ЖКТ, преимущественно желудка [34].

1.4.2. Ультразвуковая диагностика

УЗ – диагностика кишечника актуальна для определения локализации патологического процесса, степени его тяжести и оценки наличия таких осложнений, как фистулы, свищи, стриктуры или дилатация кишечника [68]. Однако несмотря на высокое разрешение данный метод имеет ряд ограничений в связи с его невысокой чувствительностью при оценке состояния толстого кишечника, а также при низкой активности процесса на протяжении тонкого кишечника и требует специальной подготовки специалиста [100].

Gamboaa HE. и соавт. (2019) высказывают предположение, что УЗ – исследование кишечника является достойной альтернативной КТ – и МРТ –

методам, так как является доступным, экономически выгодным подходом, который не требует седации, что крайне актуально в педиатрической практике [45]. Ряд исследователей предлагают применение перорального анэхогенного контрастного раствора для повышения чувствительности метода в оценке проксимального отдела тонкого кишечника [45, 88].

Согласно рекомендациям организации ECCO по сей день диагностическая ценность и точность УЗИ кишечника окончательно не изучена, что требует дальнейших исследований в данной области с целью разработки алгоритмов применения УЗИ кишечника для диагностики и мониторинга ВЗК у детей [130].

1.4.3. Магнитно-резонансная томография

Мировой рост заболеваемости ВЗК обусловливает потребность в поиске альтернативных эндоскопическими методов диагностики и наблюдения пациентов с данной патологии. В связи с этим большое внимание уделяется использованию магнитно-резонансных (МР) методов визуализации.

Наибольшее распространение получила магнитно-резонансная энтерография или «гидро-МРТ» [51].

Преимущество данного метода заключается в возможности детальной визуализации и хорошего контрастирования мягких тканей. Это позволяет детально оценить толщину стенок кишечника, брыжейку, а также строение прилежащих мягких тканей без применения инвазии, ионизирующего излучения, но требует седации у пациентов раннего возраста [105].

Для проведения МР-энтерографии необходимо использование «двойного контрастирования»: пероральный прием контрастного вещества за 45 минут до исследования, что позволяет более точно оценить состояние кишечника за счет его расширения и внутривенное введение контрастных веществ на основе гадолиния для диагностики и оценки пораженных сегментов кишечника, а также исключения таких осложнений заболевания, как внутрибрюшные абсцессы и свищевые ходы [105].

Также проведение МР – обследования актуально для диагностики таких внекишечных проявлений ВЗК как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), [89], сакроилеит и анкилозирующий спондилоартрит [25].

МР – диагностика играет важную роль в оценке ВЗК у детей, в том числе проведении диагностики между БК и ЯК, дифференцировке воспаленных и фиброзированных участков на протяжении кишечника, а также для выявления внекишечных проявлений болезни [12, 51, 105].

1.4.4. Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза как правило используется для выявления внекишечных проявлений ВЗК или его осложнений: абсцессов, свищей, непроходимости или перфорации кишечника [118].

В последние годы для оценки состояния стенки кишечника успешно используется КТ-энтерография, где с помощью применения перорального контрастного вещества происходит растяжение кишечника, что обеспечивает визуализацию слизистой оболочки и степень ее воспаления [138].

Однако применение КТ – диагностики ограничено, особенно в педиатрии, в связи с воздействием ионизирующего излучения, лежащего в основе этого метода. Известно, что кумулятивное воздействие рентгеновского излучения увеличивает риск злокачественных новообразований, в том числе колоректального рака и рака тонкого кишечника в будущем [138].

1.4.5. Видеокапсульная эндоскопия

В настоящее время ведущую роль в обследовании пациентов с ВЗК по-прежнему занимают такие эндоскопические методы исследования, как илеоколоноскопия и ЭГДС. Но для оценки состояния тонкого кишечника данные методы практически непригодны, так как при илеоколоноскопии могут быть оценены только дистальные отделы подвздошной кишки, а при проведении ЭГДС – только 12-перстная кишка и проксимальный отдел тощей кишки. Полный

осмотр тонкого кишечника возможен только при проведении видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) [84].

Учитывая, что в 30% случаев, особенно в детском возрасте, БК ограничена поражением тонкого кишечника [63], проведение ВКЭ увеличило шанс диагностировать БК тонкого кишечника. Данный метод является неинвазивным и удобен в использовании. Однако с его помощью невозможно провести забор материала для морфологического исследования, также есть риск ретенции капсулы при наличии стриктур в кишечнике, требуется тщательная подготовка к исследованию, стоимость исследования достаточно высока, что можно считать недостатками данного метода [5, 20, 84].

Таким образом, в настоящее время применяется комплексный подход с совокупной оценкой клинических, лабораторных и инструментальных изменений при верификации диагноза ВЗК и дальнейшего мониторинга пациентов с данной патологией. Мировой рост ВЗК обусловливает необходимость поиска доступных и информативных неинвазивных маркеров для оценки степени воспалительной активности ВЗК. К таким показателям можно отнести дополнительные эритроцитарные, лейкоцитарные и тромбоцитарные индексы, которые по данным мировой литературы являются информативными критериями оценки активности ВЗК, однако у детей практически не изучены, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (заведующий отделением – д.м.н. А.Н. Сурков), централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – д.м.н. Е.Л. Семикина), отделении эндоскопических исследований (заведующий отделением – д.м.н. М.М. Лохматов) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор - заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Исследование копрофильтратов проводилось в ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия (руководитель лаборатории цитокинов – д.м.н. А.П. Топтыгина).

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

Согласно дизайну (Рисунок 1), в исследование было включено 370 детей: 150 пациентов с БК (из них 96 мальчиков и 54 девочки) и 220 пациентов с ЯК (из них 115 мальчиков и 105 девочки) в возрасте от 5 лет до 17 лет 11 месяцев, наблюдавшихся в период с 2018 по 2020 гг. в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей.

За вышеуказанный период наблюдения выполнено 270 клинических анализов крови у 150 пациентов с БК и 360 клинических анализов крови у 220 пациентов с ЯК.

В зависимости от степени клинической активности в соответствии со шкалой PCDAI пациенты с БК были распределены в следующие группы:

1 группа – 122 пациента в стадии клинической ремиссии;

2 группа – 115 пациентов с низкой степенью активности;

3 группа – 33 пациента с умеренной/высокой степенью активности.

В зависимости от степени клинической активности в соответствии со шкалой PUCAI пациенты с ЯК распределены в следующие группы:

1 группа – 196 пациентов в стадии клинической ремиссии;

2 группа – 101 пациента с низкой степенью активности;

3 группа – 48 пациентов с умеренной активностью;

4 группа – 15 пациентов с высокой активностью.

Эндоскопическое обследование в объеме илеоколоноскопии проведено у 80 пациентов с установленным диагнозом БК (из них 46 мальчиков и 34 девочки) и у 80 пациентов с установленным диагнозом ЯК (42 мальчика и 38 девочек).

В зависимости от степени эндоскопической активности по классификации SES - CD пациенты с БК распределены на подгруппы:

1 подгруппа – 26 пациентов в стадии эндоскопической ремиссии;

2 подгруппа – 20 пациентов с низкой степенью эндоскопической активности;

3 подгруппа – 18 пациентов с умеренной степенью эндоскопической активности;

4 подгруппа – 16 пациентов в стадии высокой эндоскопической активности.

В зависимости от степени эндоскопической активности по классификации UCEIS пациенты с ЯК распределены на следующие подгруппы:

1 подгруппа – 12 пациентов в стадии эндоскопической ремиссии;

2 подгруппа – 40 пациентов с низкой степенью эндоскопической активности;

3 подгруппа – 23 пациента с умеренной степенью эндоскопической активности;

4 подгруппа – 5 пациентов в стадии высокой эндоскопической активности.

Размер выборки предварительно не рассчитывался.



Рисунок 1 – Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование.

Критерии включения:

пациенты мужского и женского пола в возрасте от 5 лет до 17 лет 11 месяцев, с подтвержденным диагнозом БК или ЯК, согласие законных представителей ребенка и пациента (при достижении 14 лет) на участие в исследовании.

Критерии невключения:

наличие сопутствующих иммуноопосредованных и/или генетически детерминированных заболеваний, другие причины мальабсорбции, оперативные вмешательства на тонком и/или толстом кишечнике в анамнезе, наличие болезней обмена веществ, психиатрических заболеваний, острый инфекционный процесс, отсутствие согласия законных представителей ребенка и пациента (при достижении 14 лет) на участие в исследовании.

Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. №5487-1, информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 14–18 лет и от родителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста.

Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 14 от 09.11.2018 г.

2.2. Методы исследования

Исследование клинического анализа крови проводили методом проточной гемоцитометрии с помощью автоматического анализатора крови Sysmex XN 1000 (Япония), показателя СОЭ – с помощью аналога метода Вестергрена на автоматическом анализаторе Roller Alifax (Италия), исследование биохимических маркеров выполняли с помощью автоматического анализатора BC UniCel 800 (США), фекального кальпротектина - иммунохроматографическим методом с помощью технологии Quantum Blue, Bühlmann (Швейцария). в централизованной клинико-диагностической лаборатории и лаборатории экспериментальной иммунологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

. В исследование были включены следующие лабораторные показатели:

- параметры красной крови: гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов (RDW), ретикулоциты (RET), фракция незрелых ретикулоцитов (IRF), ретикулоциты с низкой флуоресценцией (LFR), эквивалент гемоглобина в ретикулоците (RET-He), скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- лейкоциты (WBC), нейтрофилы (NEU), лимфоциты (LYM), моноциты (MON), лейкоцитарные индексы: гранулярность нейтрофилов (NE-SSC), реактивность нейтрофилов (NE-SFL);
- тромбоциты (PLT), средний объем тромбоцита (MPV), ширина распределения тромбоцита (PDW), фракция больших тромбоцитов (P-LCR);
- биохимические показатели: С-реактивный белок (СРБ);
- маркеры кишечного воспаления: фекальный кальпротектин (ФК).

Илеоколоноскопию (с обязательным осмотром терминального отдела подвздошного кишечника) проводили видеоколоноскопами «OLYMPUS» (Япония) или «Fujinon» (Япония) с анестезиологическим пособием в отделении эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Для получения водно-солевого копрофильтрата один объем фекалий смешивали с тремя объемами забуференного фосфатами физиологического раствора, перемешивали, осаждали центрифугированием 15 минут при 3000 оборотов в минуту. Надосадок использовали для определения концентрации цитокинов. Содержание в водно-солевом копрофильтрате 11 цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-33, TNFα, IFNγ,) оценивали на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, «BioRad», США) с использованием коммерческих тест-систем (отделяемый динамический диапазон 0,2–3200 пг/мл). Антитела IgG и IgA против GP2 тестировали в образцах сыворотки и копрофильтратов с помощью коммерческого ИФА-набора (Generic Assays, Dahlewitz/Berlin, Германия).

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (StatSoft Inc. США). При проверке переменных на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова - Смирнова получено распределение отличное от нормального, в связи с чем была определена медиана, а также 25 и 75-й перцентили исследуемых показателей, и диапазон значений (min – max). Различия между группами определяли при помощи критерия Краскела-Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони (post-hoc анализ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи (корреляции) двух признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Функциональная связь оценивалась по шкале Чеддока: при коэффициенте корреляции менее 0,1 расценивали как отсутствие корреляционной связи, 0,1-0,3 – слабую, 0,3-0,5 – умеренную, 0,5-0,7 – заметную, 0,7-0,9 – высокую, 0,9-0,99 – весьма высокую. Выполнен ROC – анализ для определения пороговых значений исследуемых показателей. Для построения математической модели прогнозирования эндоскопической активности заболеваний был использован метод бинарной логистической регрессии.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

3.1. Возрастная, гендерная и нозологическая характеристика обследованных пациентов с болезнью Крона

С учетом повторных госпитализаций в исследование включены результаты 270 анализов от 150 пациентов (70 мальчиков и 80 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом БК. Средний возраст на момент обследования составил 15,2 ± 3,1 года (min – 5,05; max – 17,98).

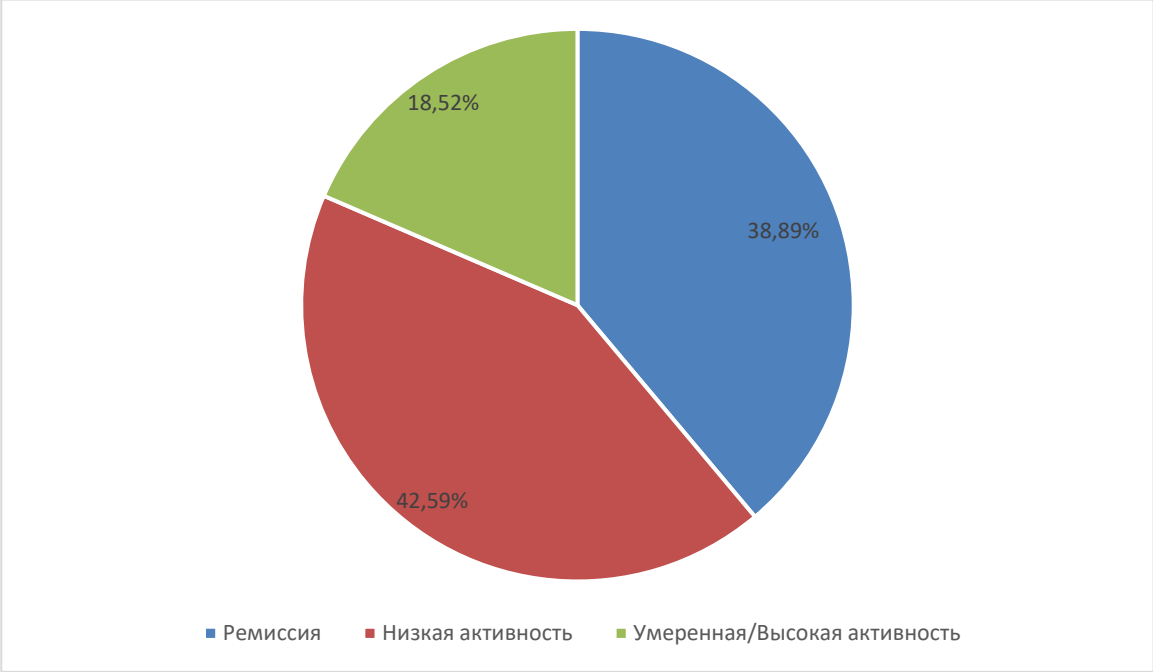


Рисунок 2 – Распределение обследованных пациентов с БК в зависимости от степени клинической активности заболевания по шкале PCDAI *(n* = 270*)*

Как видно из рисунка 2, в зависимости от степени клинической активности БК по шкале PCDAI пациенты были распределены на следующие группы: 105 человек в стадии клинической ремиссии (0-10 баллов), 115 – в стадии низкой активности (11-30 баллов), 50 – в стадии умеренной/высокой активности (более 30 баллов).



Рисунок 3 – Распределение обследованных пациентов с БК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания по шкале SES - CD *(n* = 80*)*

Среди всех обследованных пациентов с диагнозом БК 80 из них (46 мальчикам и 34 девочкам) по клиническим показаниям было проведено эндоскопическое обследование (илеоколоноскопия) - распределение пациентов в зависимости от степени эндоскопической активности представлено на Рисунке 3. Так согласно оценке степени эндоскопической активности у детей с БК по шкале SES-CD 26 пациентов находились в стадии ремиссии, 20 имели низкую, 18 – умеренную и 16 – высокую эндоскопическую активность.

3.2. Распределение эритроцитов и эритроцитарных показателей у детей с болезнью Крона в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания

В связи с тем, что анемия является одним из самых распространенных внекишечных проявлений ВЗК нами был проведен анализ распределения эритроцитарных показателей у пациентов с БК в зависимости от степени клинической (по шкале PCDAI) и эндоскопической (по шкале SES-CD) активности заболевания.

Таблица 5 – Распределение эритроцитарных показателей у пациентов с БК в зависимости от степени клинической активности заболевания по шкале PCDAI *(n* = 270*)*

Лабораторный показатель	**Степень клинической активности БК (PCDAI)**			
	Ремиссия (1)	**Низкая (2)**	**Высокая (3)**	***p***
	Me [Q_1-Q_3]	**Me [Q_1-Q_3]**	**Me [Q_1-Q_3]**	
HGB (г/л)	131,0 [124,0 – 145,0]	123,0 [114,0 – 134,0]	102,0 [95,0 – 110,0]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **< 0,001** p_{2-3} **< 0,001**
HCT (%)	39,6 [37,6 – 43,4]	38,4 [35,7 – 40,9]	34,6 [31,6 –36,7]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,003** p_{2-3} **< 0,001**
MCV (фл)	83,0 [79,0 – 87,1]	80,3 [75,2 – 85,3]	73,5 [70,8 – 77,1]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,005** p_{2-3} **< 0,001**
MCH (пг)	27,5 [26,1 – 29,3]	26,0 [23,0 – 28,1]	22,2 [20,6 – 24,5]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **< 0,001** p_{2-3} **< 0,001**
MCHC (г/л)	331,5 [322,0 –340,0]	321,0 [308,0 – 332,0]	302,0 [295,0 – 315,0]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **< 0,001** p_{2-3} **< 0,001**
RDW (%)	13,3 [12,6 – 14,9]	14,3 [13,0 – 16,4]	16,9 [15,2 – 17,9]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,011** p_{2-3} **< 0,001**
RET (абс.)	56,3 [47,1 – 78,6]	56,6 [41,9– 72,7]	65,8 [52,3 – 75,0]	$p_{К-У}$ = 0,698

Продолжение Таблицы 5

RET (‰)	12,0 [9,1 – 16,2]	12,0 [8,9 – 15,6]	12,8 [9,7 – 15,9]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,775
IRF (%)	10,3 [7,4 – 13,7]	12,0 [7,7 – 19,3]	20,4 [14,6 – 23,8]	$\boldsymbol{p_{К\text{-}У} < 0{,}001}$ $\boldsymbol{p_{1\text{-}3} < 0{,}001}$ $\boldsymbol{p_{2\text{-}3} = 0{,}002}$
LFR (%)	89,7 [86,3 – 92,6]	88,1 [80,7 – 92,3]	79,6 [76,3 – 85,5]	$\boldsymbol{p_{К\text{-}У} < 0{,}001}$ $\boldsymbol{p_{1\text{-}3} < 0{,}001}$ $\boldsymbol{p_{1\text{-}2} = 0{,}412}$ $\boldsymbol{p_{2\text{-}3} = 0{,}002}$
Ret-He (пг)	32,0 [30,4 – 34,0]	30,0 [26,4 – 32,6]	25,5 [23,3 – 28,4]	$\boldsymbol{p_{К\text{-}У} < 0{,}001}$ $\boldsymbol{p_{1\text{-}3} < 0{,}001}$ $\boldsymbol{p_{1\text{-}2} = 0{,}003}$ $\boldsymbol{p_{2\text{-}3} = 0{,}007}$

Примечание. *Me – медиана значений;* Q_1-Q_3 *– интерквартильный размах;* $p_{к\text{-}у}$ *– критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами:* $p_{1\text{-}3}$ *– ремиссия – высокая активность БК;* $p_{2\text{-}3}$ *– низкая – высокая активность БК;* $p_{1\text{-}2}$ *– ремиссия – низкая активность БК. В таблицах представлены статистически значимые различия.*

Медианы эритроцитарных показателей у пациентов с БК в зависимости от степени клинической (PCDAI) и эндоскопической (SES-CD) активности заболевания приведены в Таблицах 5 и 6.

По мере нарастания как клинической, так и эндоскопической активности заболевания, у детей с БК отмечается статистически значимая динамика снижения уровня гемоглобина ($p_{К\text{-}У} < 0{,}001$) и соответственно уровня гематокрита ($p_{К\text{-}У} = 0{,}001$). При высокой степени клинической ($p < 0{,}001$) и эндоскопической *(*$p < 0{,}001$) активности заболевания медиана концентрации гемоглобина соответствует анемии (в качестве порогового значения для диагностики анемии нами использован критерий концентрации гемоглобина менее 110 г/л).

Таблица 6 – Распределение эритроцитарных показателей у пациентов с БК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания по шкале SES – CD *(n* = 80*)*

Лабораторный показатель	Степень эндоскопической активности БК (SES - CD)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
HGB (г/л)	129,0 [122,0 – 138,0]	126,0 [116,0 – 135,0]	118,0 [110,0 – 133,0]	110,0 [94,0 –120,5]	$p_{К-У}$ **= 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,049**
HCT (%)	39,2 [36,0 – 41,8]	38,3 [35,1 – 40,2]	38,4 [35,2 – 40,9]	35,2 [31,5 –38,9]	$p_{К-У}$ **= 0,034** p_{1-4} **= 0,025**
MCV (фл)	83,7 [82,6 – 87,9]	81,0 [77,3 – 85,6]	76,2 [71,4 – 78,5]	75,2 [73,0 – 80,4]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001**
MCH (пг)	27,9 [27,0 – 29,8]	26,4 [24,9 – 29,0]	23,9 [21,1 – 25,3]	22,9 [21,9 – 25,8]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001**
MCHC (г/л)	336,0 [322,0 – 343,0]	322,0 [310,0 – 340,0]	313,0 [301,0 – 318,0]	309,0 [297,0 – 322,0]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{1-3} **= 0,001**
RDW (%)	12,8 [12,3 – 15,0]	13,0 [12,7 – 16,5]	14,6 [13,4 – 17,3]	15,5 [14,3 – 16,8]	$p_{К-У}$ **= 0,001** p_{1-4} **= 0,003** p_{1-3} **= 0,006**
RET (абс.)	57,8 [46,7 – 71,1]	75,9 [57,2 – 88,2]	62,8 [49,4 – 68,5]	64,4 [38,9 – 78,5]	$p_{К-У}$ = 0,430
RET (‰)	12,8 [9,1 – 14,7]	15,3 [11,7 – 18,3]	12,3 [10,7 – 13,3]	12,8 [8,2 – 17,7]	$p_{К-У}$ = 0,523
IRF (%)	10,3 [7,3 – 14,6]	11,5 [8,2 – 19,5]	12,0 [9,3 – 21,9]	16,2 [13,1 – 24,9]	$p_{К-У}$ = 0,058
LFR (%)	89,7 [85,4 – 92,8]	88,6 [80,5 – 91,8]	88,1 [78,1 – 90,7]	83,8 [75,1 – 87,0]	$p_{К-У}$ = 0,058
Ret-He (пг)	31,9 [31,4 – 33,3]	31,9 [28,9 – 33,5]	27,8 [24,6 – 31,3]	22,6 [21,7 – 27,1]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,007**

Примечание. *Me – медиана значений;* Q_1-Q_3 *– интерквартильный размах;* $p_{к-у}$ *– критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами:* $p_{к-у}$ *– критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами:* p_{1-3} *– ремиссия – умеренная активность БК,* p_{1-4} *– ремиссия – высокая активность БК,* p_{2-3} *- низкая -умеренная активность БК,* p_{2-4} *– низкая – высокая активность БК,* p_{3-4} *– умеренная – высокая активность БК. В таблицах представлены статистически значимые различия.*

Обращает внимание, что у пациентов с БК основной гематологической характеристикой развивающейся анемии является гипохромия эритроцитов: по мере нарастания активности БК отмечается статистически значимое снижение уровня MCV, MCH, MCHC ($p_{К\text{-}У} < 0{,}001$ для каждого из показателей), при этом при попарном сравнении данных показателей по стадиям клинической активности различия были статистически достоверны для каждой из степени активности ($p < 0{,}001$), а при сравнении стадий эндоскопической активности – при сопоставлении ремиссии с умеренной и высокой эндоскопической активностью ($p \leq 0{,}001$). Кроме того, по мере нарастания клинической и эндоскопической активности заболевания отмечалось достоверное снижение среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET – He) ($p < 0{,}001$), что также свидетельствует о снижении гемоглобинизации созревающих эритроцитов и гипохромном характере развивающейся анемии.

При оценке эритроцитарных показателей в зависимости от степени как клинической, так и эндоскопической активности заболевания были получены статистически значимые различия для всех показателей кроме ретикулоцитов, как в абсолютных значениях, так и в ‰: медианы уровня ретикулоцитов в промилле и абсолютных чисел при всех степенях активности БК находились в пределах нормальных диапазонов. Таким образом, регенераторная реакция клеток эритроидного ростка по мере нарастания индекса активности БК существенно не изменялась, ($p_{К\text{-}У} = 0{,}775$ и $p_{К\text{-}У} = 0{,}523$ для RET (‰) при оценке клинической и эндоскопической степени активности заболевания соответственно).

Для оценки взаимосвязи между эритроцитарными параметрами со степенью активности заболевания был проведен корреляционный анализ (результаты представлены в Таблицах 7 и 8).

Таблица 7 – Взаимосвязь клинической активности БК по шкале PCDAI и эритроцитарных показателей *(n* = 270*)*

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	*p*	Сила связи
HGB (г/л)	-0,484	<0,001	умеренная
HCT (%)	-0,381	<0,001	умеренная
MCV (фл)	-0,355	<0,001	умеренная
MCH (пг)	-0,425	<0,001	умеренная
MCHC (г/л)	-0,472	<0,001	умеренная
RDW (%)	0,351	<0,001	умеренная
IRF (%)	0,285	<0,001	слабая
LFR (%)	-0,285	<0,001	слабая
Ret-He (пг)	-0,408	<0,001	умеренная

Таблица 8 – Взаимосвязь эндоскопической активности БК по шкале SES - CD и эритроцитарных показателей *(n* = 80*)*

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	*p*	Сила связи
HGB (г/л)	-0,461	<0,001	умеренная
HCT (%)	-0,289	0,011	слабая
MCV (фл)	-0,534	<0,001	заметная
MCH (пг)	-0,589	<0,001	заметная
MCHC (г/л)	-0,547	<0,001	заметная
RDW (%)	0,460	<0,001	умеренная
IRF (%)	0,378	0,006	умеренная
LFR (%)	-0,378	0,006	умеренная

Уровень гемоглобина имел отрицательную взаимосвязь умеренной силы с индексом клинической и эндоскопической активности заболевания.

При сопоставлении MCV, MCH, MCHC, RET-He и индекса эндоскопической активности выявлена обратная взаимосвязь заметной силы, а для аналогичных

показателей и индекса клинической активности – связь была лишь умеренной тесноты. Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) имел прямую связь умеренной силы как при сравнении с клиническим, так и с эндоскопическим индексом активности.

Такие показатели как относительное количество незрелых ретикулоцитов (IRF%) и относительное количество зрелых ретикулоцитов (LFR%) имели слабую прямую и обратную взаимосвязь с индексом клинической активности PCDAI и умеренную прямую и обратную взаимосвязь с индексом эндоскопической активности SES-CD соответственно.

С помощью ROC – анализа нами были определены оптимальные пороговые значения для ряда исследуемых эритроцитарных показателей. Результаты ROC – анализа представлены в Таблицах 9 и 10 (приведены статистически значимые данные для показателей с AUC > 0,700) и проиллюстрированы на Рисунке 4,5,6. Для концентрации гемоглобина определение пороговых значений мы не проводили, так как имеются хорошо известные критерии диагностики анемического синдрома. По данным проведенного ROC-анализа, пороговому уровню диагностики анемии 110 г/л соответствует специфичность определения эндоскопической активности БК 88%.

Таблица 9 – ROC – анализ взаимосвязи клинического обострения по шкале PCDAI и исследуемых эритроцитарных показателей *(n* = 270*)*

Лабораторный показатель	AUC	95%, ДИ	*p*	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
MCH (пг)	0,712 ± 0,040	0,634 – 0,790	<0,001	26,3	66,7	70,6
MCHC (г/л)	0,720 ± 0,039	0,642 – 0,797	<0,001	323,0	67,8	71,8
Ret-He (пг)	0,706 ± 0,040	0,627 – 0,785	<0,001	30,9	70,1	67,1

***Примечание**. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий; cut-off – пороговое значение; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность*.

Таблица 10 – ROC – анализ взаимосвязи эндоскопического обострения по шкале SES - CD и исследуемых эритроцитарных показателей *(n* = 80*)*

Лабораторный показатель	AUC	95%, ДИ	*p*	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
MCV (фл)	0,751 ± 0,071	0,612 – 0,891	0,003	81,6	72,7	78,9
MCH (пг)	0,788 ± 0,066	0,658 – 0,918	0,001	26,3	72,7	78,9
MCHC (г/л)	0,806 ± 0,061	0,687 – 0,925	<0,001	321,5	72,7	78,9
RDW (%)	0,741 ± 0,060	0,623 – 0,859	0,001	13,9	68,6	69,2
Ret-He (пг)	0,746 ± 0,068	0,614 – 0,879	0,003	31,4	72,7	78,9

Примечание. *AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий; cut-off – пороговое значение; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность.*

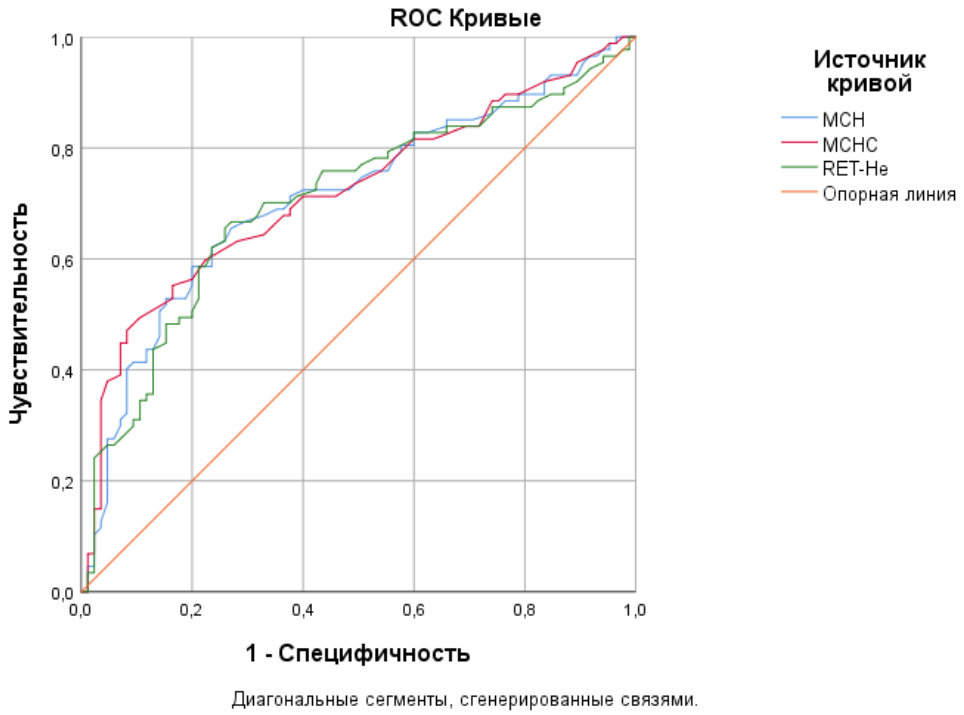


Рисунок 4 – Диагностические характеристики эритроцитарных индексов при определении клинической активности у детей с БК по шкале PCDAI методом ROC – анализа

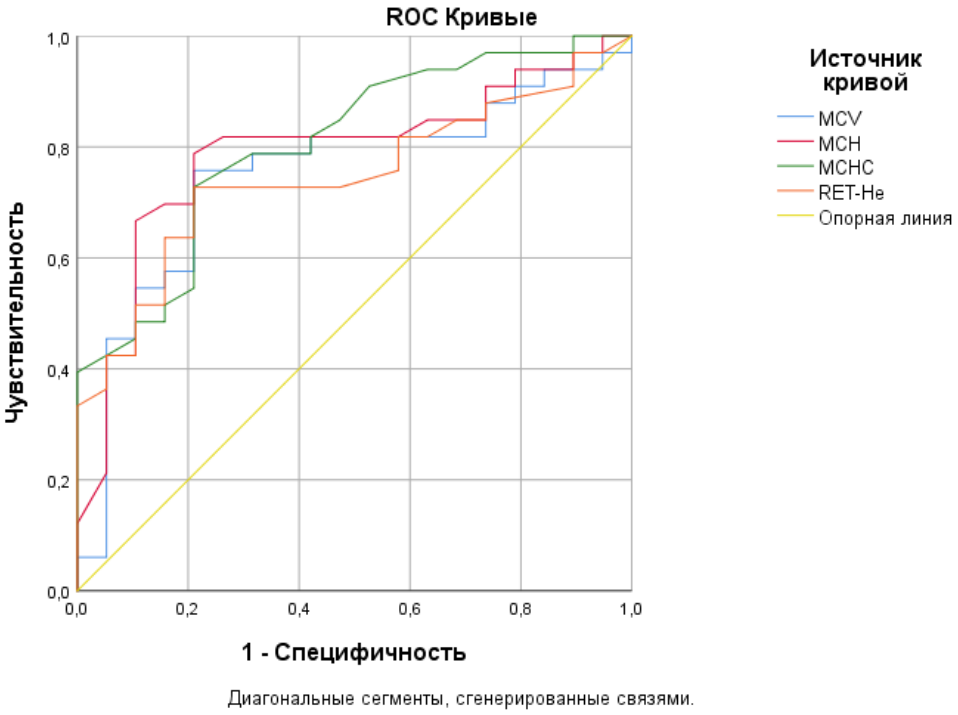


Рисунок 5 – Диагностические характеристики эритроцитарных индексов при определении эндоскопической активности у детей с БК (SES-CD) методом ROC – анализа

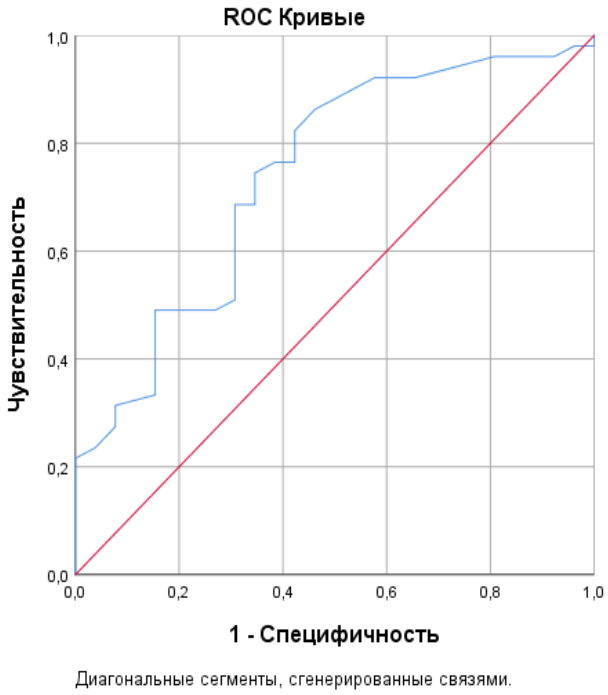


Рисунок 6 – Диагностические характеристики анизоцитоза эритроцитов при определении эндоскопической активности у детей с БК по шкале SES-CD методом ROC – анализа

Таким образом, эритроцитарные показатели могут быть успешно использованы в качестве критериев, отражающих активность воспалительного процесса при БК. Наибольшую информативность для оценки эндоскопической активности БК продемонстрировали следующие эритроцитарные показатели: MCV, MCH, MCHC, RDW, RET-He.

3.3. Распределение тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у детей с болезнью Крона в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания

Распределение тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у пациентов с БК в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности представлено в Таблицах 11 и 12 соответственно.

Таблица 11 – Особенности изменения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от степени клинической активности у детей с БК *(n* = 270*)*

Лабораторный показатель	**Степень клинической активности БК (PCDAI)**			***p***
	Ремиссия (1)	**Низкая (2)**	**Высокая (3)**	
	Me [Q_1-Q_3]	**Me [Q_1-Q_3]**	**Me [Q_1-Q_3]**	
PLT (10^9/л)	311,0 [264,0 – 363,0]	383,0 [309,0 – 460,5]	477,0 [405,0 – 561,0]	$p_{к\text{-}у}$ **< 0,001** $p_{1\text{-}3}$ **< 0,001** $p_{2\text{-}3}$ **= 0,001** $p_{1\text{-}2}$ **< 0,001**
MPV (фл)	10,0 [9,5 – 10,6]	9,9 [9,3 – 10,5]	9,5 [9,2 – 9,9]	$p_{к\text{-}у}$ **= 0,001** $p_{1\text{-}3}$ **= 0,001** $p_{2\text{-}3}$ **= 0,040**
PDW (фл)	11,2 [10,3 – 12,6]	10,7 [9,7 – 12,0]	10,0 [9,3 – 10,9]	$p_{к\text{-}у}$ **< 0,001** $p_{1\text{-}3}$ **< 0,001** $p_{2\text{-}3}$ **= 0,020**
P-LCR (%)	25,3 [21,0 – 30,4]	23,6 [19,1 – 28,4]	20,9 [17,9 – 24,1]	$p_{к\text{-}у}$ **= 0,001** $p_{1\text{-}3}$ **= 0,001**

Примечание. *Me – медиана значений;* Q_1-Q_3 *– интерквартильный размах;* $p_{к\text{-}у}$ *– критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами:* $p_{1\text{-}3}$ *– ремиссия – высокая активность БК;* $p_{2\text{-}3}$ *– низкая – высокая активность БК;* $p_{1\text{-}2}$ *– ремиссия – низкая активность БК. В таблицах представлены статистически значимые различия.*

Согласно результатам, представленным в Таблице 11 видно, что по мере нарастания клинической активности отмечается увеличение количества тромбоцитов ($p_{к-у} < 0,001$) и снижение тромбоцитарных индексов ($p_{к-у} \leq 0,001$).

Для числа тромбоцитов статистически значимые различия получены между всеми группами активности.

Статистически значимое снижение уровня тромбоцитарных показателей отмечалось преимущественно при сравнении группы пациентов, в стадии ремиссии с низкой и высокой клинической активностью по шкале PCDAI.

Стоит отметить, что у детей с высокой активностью БК медиана числа тромбоцитов вышла за пределы референсных значений.

Таблица 12 – Особенности изменения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от эндоскопической активности по SES-CD у детей с БК

Лабораторный показатель	**Степень эндоскопической активности БК (SES - CD)**				***p***
	Ремиссия (1)	**Низкая (2)**	**Умеренная (3)**	**Высокая (4)**	
	Me [Q_1-Q_3]	**Me [Q_1-Q_3]**	**Me [Q_1-Q_3]**	**Me [Q_1-Q_3]**	
PLT (10^9/л)	320,0 [248,0 –380,0]	358,0 [287,0 –440,0]	440,0 [353,0 –475,0]	451,0 [399,0 – 548,0]	$p_{к-у}$ **= 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,031** p_{1-3} **= 0,006**
MPV (фл)	10,3 [9,6 –10,8]	9,8 [9,5 – 10,3]	9,6 [9,3 – 9,9]	9,3 [8,8 – 9,8]	$p_{к-у}$ **= 0,005** p_{1-4} **= 0,003**
PDW (фл)	11,7 [10,6 –13,1]	10,5 [10,1 – 11,8]	10,4 [9,7 – 11,0]	9,7 [8,8 – 11,0]	$p_{к-у}$ **= 0,003** p_{1-4} **= 0,002**
P-LCR (%)	27,1 [21,9 – 31,6]	22,0 [21,1 – 27,6]	20,7 [19,1– 23,9]	19,4 [14,8 – 23,8]	$p_{к-у}$ **= 0,005** p_{1-4} **= 0,005**

Примечание*. Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; р – достоверность различий между соответствующими группами: рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; р – достоверность различий между соответствующими группами: р1-3 – ремиссия – умеренная активность БК, р1-4 – ремиссия – высокая активность БК, р2-3 - низкая -умеренная активность БК, р2-4 – низкая – высокая активность БК, р3-4 – умеренная – высокая активность БК. В таблицах представлены статистически значимые различия.*

Результаты сравнения распределения тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у пациентов с БК в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале SES-CD представлены в Таблице 12 и согласуются с результатами, полученными при анализе тромбоцитарных показателей в зависимости от степени клинической активности по шкале PCDAI: по мере нарастания эндоскопической активности отмечается увеличение количества тромбоцитов ($p_{к\text{-}у}$ = 0,001) и снижение тромбоцитарных индексов ($p_{к\text{-}у}$ = 0,005 для MPV и P-LCR, $p_{к\text{-}у}$ = 0,003 для PDW). Статистически значимые различия преимущественно отмечались при сравнении группы пациентов в стадии ремиссии и высокой эндоскопической активности в соответствии с индексом SES - CD).

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная положительная связь индексов активности с числом тромбоцитов и отрицательные связи с изучаемыми тромбоцитарными индексами (результат представлен в Таблицах 13, 14).

Таблица 13 – Взаимосвязь клинической активности БК по шкале PCDAI и тромбоцитарных показателей *(n* = 270*)*

Лабораторный показатель	**Характеристики корреляционной связи**		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
PLT (10^9/л)	0,477	<0,001	умеренная
MPV (фл)	- 0,206	0,001	слабая
PDW (фл)	- 0,245	<0,001	слабая
P-LCR (%)	-0,211	0,001	слабая

Таблица 14 – Взаимосвязь эндоскопической активности БК по шкале SES - CD и тромбоцитарных показателей *(n* = 80*)*

Лабораторный показатель	**Характеристики корреляционной связи**		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
PLT (10^9/л)	0,537	*p* <0,001	заметная
MPV (фл)	-0,413	*p* <0,001	умеренная
PDW (фл)	-0,431	*p* <0,001	умеренная
P-LCR (%)	-0,411	*p* <0,001	умеренная

Как видно из данных представленных в Таблицах 13 и 14 при сопоставлении результатов корреляционного анализа тромбоцитарных показателей с клинической и эндоскопической активностью заболевания отмечено, что у детей с БК сила связи тромбоцитарных показателей с индексом эндоскопической активности выше, чем с индексом клинической активности: выявлена положительная корреляция числа тромбоцитов умеренная для клинической и заметная для эндоскопической активности (ρ Спирмена = 0,477 и ρ Спирмена = 0,537 при $p < 0,001$ соответственно). Для тромбоцитарных индексов (MPV, PDW, P-LCR) коэффициенты корреляции отражают статистически значимую ($p \leq 0,001$) слабую отрицательную связь с индексом клинической активности PCDAI и умеренную отрицательную – с эндоскопической активностью по шкале SES-CD.

Высокая информативность числа тромбоцитов в оценке клинической и эндоскопической активности БК подтверждена методом ROC – анализа. Стоит отметить, что ROC – анализ не показал высокой информативности тромбоцитарных индексов в оценке клинической активности БК поскольку значение AUC было менее 0,700, в связи с чем точки «cut-off» не определяли, анализ чувствительности и специфичности не проводили.

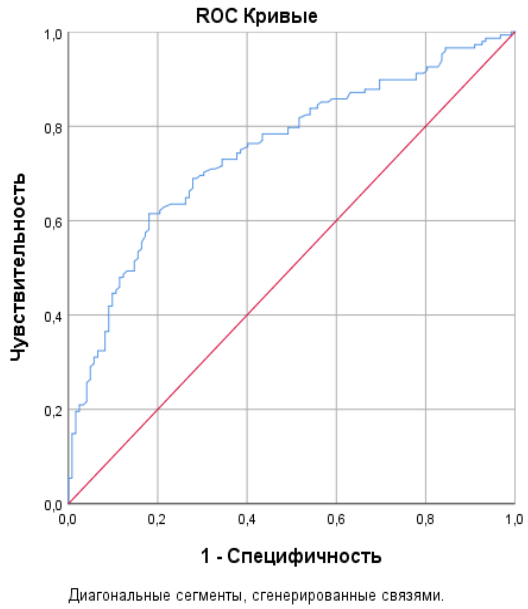
Таблица 15 – ROC – анализ взаимосвязи эндоскопического обострения по шкале SES - CD и тромбоцитарных показателей, числа тромбоцитов

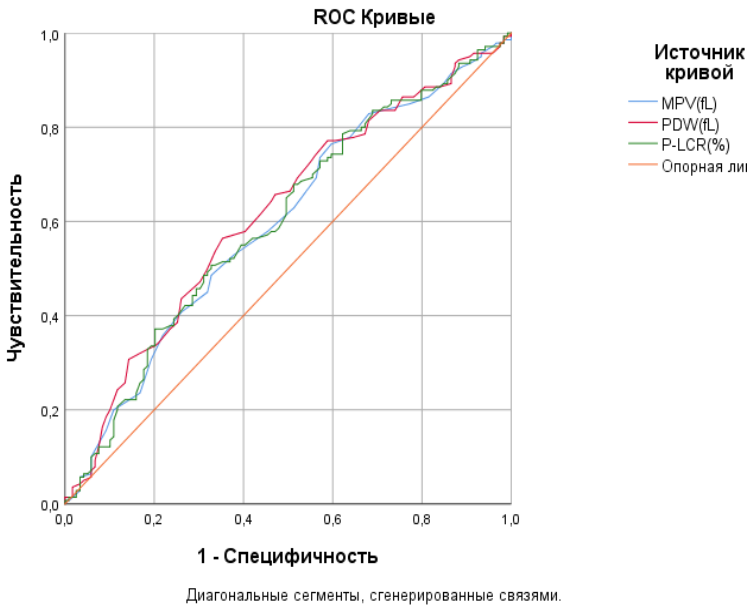
Лабораторный показатель	AUC	95%, ДИ	*p*	Cut-off	Se %	Sp %
PLT (10^9/л)	0,758 ± 0,056	0,649 – 0,867	<0,001	350	77%	69%
MPV (фл)	0,707± 0,062	0,585 – 0,829	<0,001	9,9	67%	69%
PDW (фл)	0,724± 0,062	0,602 – 0,845	<0,001	10,8	65%	65%
P-LCR (%)	0,710± 0,063	0,586 – 0,834	<0,001	22,7	64,7%	73%

Примечание. *AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий; cut-off – пороговое значение; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность.*

Согласно данным Таблицы 15 при оценке эндоскопической активности БК у детей методом ROC – анализа диагностическая ценность определения тромбоцитарных индексов оказалась значительно выше, при этом наилучшие показатели AUC получены для показателя PDW и P-LCR (AUC 0,724 ± 0,062 и 0,710 ± 0,063, $p < 0,001$) с оптимальным пороговым значением 10,8 фл и 22,7% соответственно, Se и Sp для которых составили около 70%.

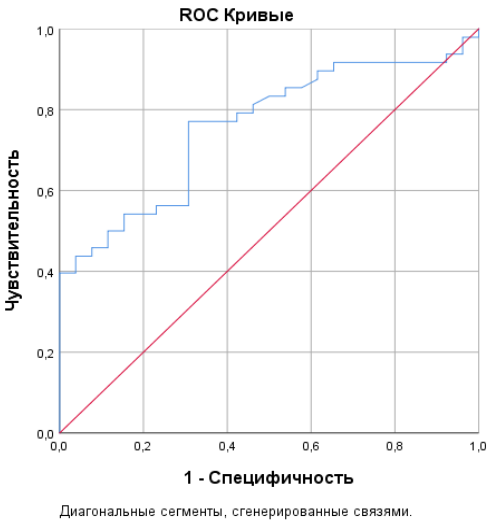
Графическое изображение результата ROC – анализа числа тромбоцитов и тромбоцитарных показателей для оценки клинической и эндоскопической активности БК представлены на Рисунках 7 и 8 соответственно.

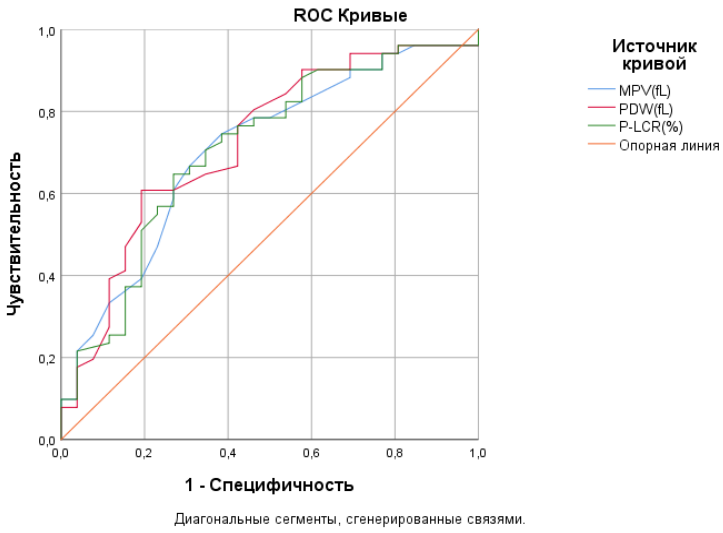




А **Б**

Рисунок 7 А-Б – ROC- кривые числа тромбоцитов (А) и тромбоцитарных индексов (Б) при определении клинической активности у детей с БК в соответствии с индексом PCDAI





А **Б**

Рисунок 8 А-Б – ROC- кривые числа тромбоцитов (А) и тромбоцитарных индексов (Б) при определении эндоскопической активности у детей с БК в соответствии с индексом SES-CD

Таким образом, при анализе динамики изменения количества тромбоцитов у детей с БК отмечается повышения медианы и межквартильного интервала по мере нарастания клинической и эндоскопической активности заболевания. При этом отмечено статистически значимое снижение MPV, PDW P-LCR по мере нарастания воспалительной активности на основании чего можно судить о том, что тромбоцитарные индексы могут быть использованы в качестве достоверных неинвазивных маркеров эндоскопической активности БК.

3.4. Распределение маркеров воспаления у детей с болезнью Крона в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания

Нами был проведен анализ таких маркеров воспаления, как число лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, а также параметров гранулярности и реактивности нейтрофилов у детей с диагнозом БК с различной степенью клинической и эндоскопической активности. Также в обработку были включены показатели СОЭ, СРБ и ФК, как наиболее диагностически значимые рутинные показатели оценки активности воспаления при ВЗК. Полученные результаты представлены в Таблицах 16 и 17.

Из данных, представленных в Таблице 16, следует, что при повышении степени клинической активности БК основные показатели лейкоцитов крови оставались в пределах нормы - существенной динамики абсолютных числа WBC, LYM, MON не отмечено.

В то же время показатели СОЭ и СРБ имели четкую тенденцию к повышению у детей с высокой клинической активностью - их медиана вышла за границы нормы. Медианы показателя NE-SSC находились в пределах известного диапазона допустимых значений. Однако обнаружено повышение показателя NE-SFL: медианы составили 49,8-50,9-52,4 FI по мере нарастания клинической активности и уровень у детей с высокой клинической активностью БК превышал нормальные показатели.

Таблица 16 – Распределение лейкоцитарных показателей, уровня ФК и СРБ у детей с БК в зависимости от степени клинической активности по шкале PCDAI *(n*=270*)*

Лабораторный показатель	Степень клинической активности БК (PCDAI)			
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Высокая (3)	*p*
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
WBC (10^9/л)	6,9 [5,4 – 8,0]	7,2 [5,7 – 9,7]	8,0 [6,0 – 11,3]	$p_{К-У}$ **= 0,016** p_{1-3} **= 0,047**
NEU (10^9/л)	3,1 [2,4 – 3,8]	3,5 [2,8 – 4,9]	4,5 [3,3 – 6,4]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,001**
LYM (10^9/л)	2,5 [1,8 – 3,5]	2,4 [1,9 – 3,3]	2,3 [1,5 – 3,3]	$p_{К-У}$ = 0,644
MON (10^9/л)	0,6 [0,5 – 0,8]	0,8 [0,5 – 0,9]	0,9 [0,6 – 1,1]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,003**
NE-SSC (SI)	152,6 [148,7 –154,7]	152.9 [151,0 – 155,4]	156,9 [154,5 – 158,7]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{2-3} **< 0,001**
NE-SFL (FI)	49,5 [47,9 – 52,2]	50,8 [48,3 – 53,4]	52,4 [50,8 – 55,2]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{2-3} **= 0,016**
СОЭ (мм/ч)	2,5 [2,0 – 8,0]	15,0 [9,0 – 18,0]	26,0 [14,0 – 45,5]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,002**
СРБ (мг/л)	0,5 [0,5 – 1,8]	1,8 [0,5 – 10,5]	19,1 [5,6 – 29,9]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **< 0,001** p_{2-3} **< 0,001**
ФК (мкг/г)	79,5 [15,0 – 355,0]	363,0 [75,0 – 1037,5]	871,5 [641,5– 1532,0]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,004**

Примечание. *Me – медиана значений;* Q_1-Q_3 *– интерквартильный размах;* $p_{к-у}$ *– критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами:* p_{1-3} *– ремиссия – высокая активность БК;* p_{2-3} *– низкая – высокая активность БК;* p_{1-2} *– ремиссия – низкая активность БК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

Таблица 17 – Распределение лейкоцитарных показателей, уровня ФК и СРБ у детей с БК в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале SES - CD *(n*=80*)*

Лабораторный показатель	Степень эндоскопической активности БК (SES - CD)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
WBC (10^9/л)	7,1 [5,7 – 8,9]	7,1 [5,8 – 7,7]	7,6 [6,3 – 11,1]	8,3 [6,9 –12,8]	$p_{К-У}$ = 0,301
NEU (10^9/л)	3,1 [2,3 – 5,0]	4,0 [2,9 – 4,7]	4,0 [3,2 –5,2]	4,5 [3,1 – 7,0]	$p_{К-У}$ = 0,093
LYM (10^9/л)	2,9 [2,1 – 3,5]	2,2 [1,9 – 2,6]	2,2 [1,4 – 2,8]	2,1 [1,2 – 3,7]	$p_{К-У}$ = 0,187
MON (10^9/л)	0,6 [0,5 – 0,8]	0,6 [0,5 – 0,8]	0,6 [0,5 – 1,0]	1,0 [0,7 – 1,2]	**$p_{К-У}$ = 0,007** **p_{1-4} = 0,036** **p_{2-4} = 0,005**
NE-SSC (SI)	153,1 [151,6 – 154,7]	152,0 [147,6 – 153,0]	154,9 [151,4 – 156,9]	154,9 [151,8 – 157,2]	$p_{К-У}$ = 0,050
NE-SFL (FI)	50,0 [49,3 – 52,2]	50,0 [47,4 – 52,2]	51,3 [49,2 – 53,2]	51,99 [50,3 – 53,0]	$p_{К-У}$ = 0,183
СОЭ (мм/ч)	4,0 [2,0 – 10,0]	10,0 [2,5 – 14,5]	16,5 [9,0 – 24,5]	19,0 [13,0 – 50,0]	**$p_{К-У}$ = 0,003** **p_{1-4} = 0,005**
СРБ (мг/л)	0,5 [0,5 – 3,0]	0,5 [0,5 – 1,1]	12,3 [1,6 – 19,9]	21,4 [11,2 – 41,2]	**$p_{К-У}$ < 0,001** **p_{1-3} = 0,013** **p_{1-4} < 0,001** **p_{2-3} = 0,016** **p_{2-4} < 0,001**
ФК (мкг/г)	61,0 [15,0 – 100,0]	134,0 [78,0 – 619,0]	880,0 [512,0 –1625,0]	989,0 [854,0 –1370,0]	**$p_{К-У}$ < 0,001** **p_{1-4} < 0,001** **p_{2-3} = 0,040** **p_{2-4} = 0,006** **p_{1-3} < 0,001**

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: p1-3 – ремиссия – умеренная активность БК, p1-4 – ремиссия – высокая активность БК, p2-3 - низкая -умеренная активность БК, p2-4 – низкая – высокая активность БК, p3-4 – умеренная – высокая активность БК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

Согласно данным в Таблице 17 диагностически значимых изменений количества WBC, NEU, LYM в группах у детей с различной степенью

эндоскопической активности БК выявлено не было. Отмечено умеренное повышение абсолютного числа MON только в группе с высокой активностью. Изменений показателя NE-SSC не обнаружено. Медиана показателя NE-SFL вышла за пределы верхней границы нормы у детей с умеренной и высокой степенью эндоскопической активности БК, однако различия между группами разной степени активности статистически незначимы.

У детей с умеренной и высокой степенью эндоскопической активности обнаружено ожидаемое повышение показателя СОЭ, хотя эта тенденция оказалась достоверной только для группы с высокой степенью активности.

Статистически значимое повышение уровня фекального кальпротектина отмечалось как по мере нарастания клинической, так и эндоскопической активности процесса у детей с БК ($p < 0,001$).

Несмотря на минимальные изменения медиан изучаемых показателей, по результату корреляционного анализа выявлен ряд статистически значимых взаимосвязей.

Таблица 18 – Взаимосвязь клинической активности БК по шкале PCDAI и лабораторных маркеров воспаления *(n = 270)*

Лабораторный показатель	**Характеристики корреляционной связи**		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
WBC (10^9/л)	0,176	0,004	слабая
NEU (10^9/л)	0,290	<0,001	слабая
MON (10^9/л)	0,268	<0,001	слабая
NE-SSC (SI)	0,254	<0,001	слабая
NE-SFL (FI)	0,242	<0,001	слабая
СОЭ (мм/ч)	0,676	<0,001	заметная
СРБ (мг/л)	0,512	<0,001	заметная
ФК (мкг/г)	0,357	<0,001	умеренная

Таблица 19 – Взаимосвязь эндоскопической активности БК по шкале SES - CD лабораторных маркеров воспаления *(n* = 80*)*

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
NEU (10^9/л)	0,299	0,011	слабая
MON (10^9/л)	0,287	0,012	слабая
СОЭ (мм/ч)	0,503	<0,001	умеренная
СРБ (мг/л)	0,595	<0,001	умеренная
ФК (мкг/г)	0,712	<0,001	высокая

Примечание. *В Таблицах 18 и 19 представлены только статистически значимые результаты.*

Как следует из Таблиц 18 и 19, наиболее высокий коэффициент корреляции (ρ Спирмена = 0,712, $p < 0,001$), указывающий на высокую положительную взаимосвязь, получен для уровня фекального кальпротектина с индексом эндоскопической активности БК. Следует отметить, что корреляция показателя ФК с индексом клинической активности БК значительно слабее и соответствует только умеренной положительной связи. Выявление заметной положительной связи показателей СОЭ и СРБ с индексами клинической и эндоскопической активности БК вполне ожидаемо и отражает хорошо известное диагностическое значение этих показателей. Для изучаемого комплекса лейкоцитарных показателей у детей с БК в основном получены положительные коэффициенты корреляции, характеризующие слабую положительную связь. Корреляция числа лимфоцитов с индексами активности БК отсутствует.

Поскольку основным лабораторным маркером активности при ВЗК является показатель ФК, мы проанализировали его возможные корреляции с изучаемыми лейкоцитарными показателями, а также СОЭ и СРБ.

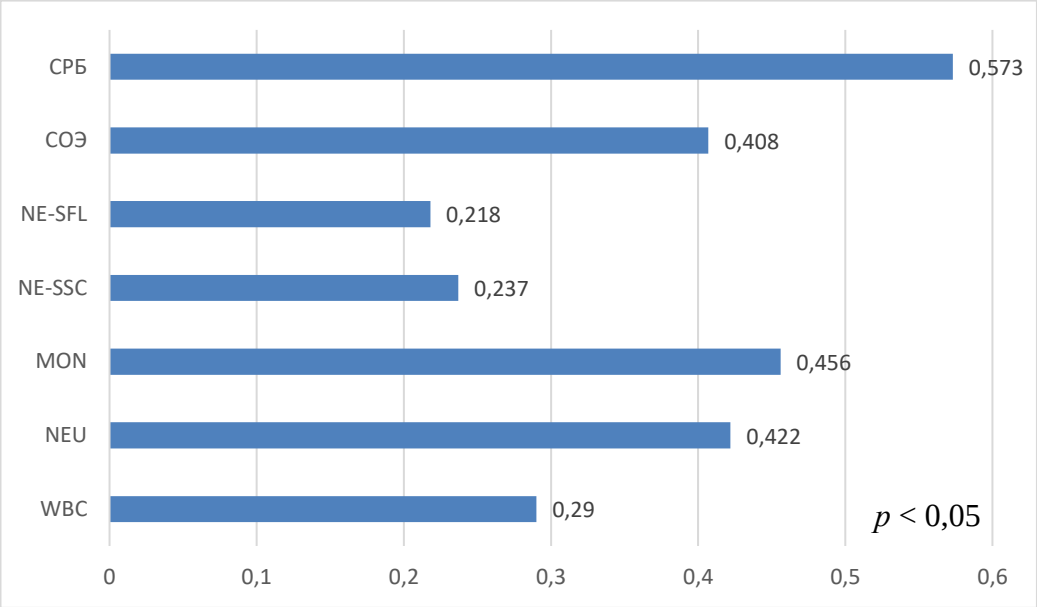


Рисунок 9 – Коэффициенты корреляции числа лейкоцитов, лейкоцитарных показателей и СРБ с уровнем ФК *(n*=270*)*

Согласно результату корреляционного анализа, представленного на Рисунке 9, все полученные коэффициенты характеризуют положительные статистически значимые корреляции с различиями в силе связи.

Коэффициент корреляции ρ Спирмена показателя СОЭ с уровнем ФК соответствуют умеренной силе связи (p = 0,001), с уровнем СРБ – заметной взаимосвязи (p < 0,001).

Для рутинных показателей (WBC, NEU, MON) также получена статистически значимая корреляция (p < 0,001) с уровнем ФК – преимущественно умеренной силой связи.

Для исследуемых показателей NE-SFL и NE-SSC коэффициент корреляции ρ Спирмена с уровнем ФК – слабой силы (p = 0,006 и p = 0,003 соответственно).

При анализе взаимосвязи показателей гранулярности и реактивности нейтрофилов с СОЭ и СРБ получены следующие результаты:

коэффициент корреляции ρ Спирмена NE-SSC с СОЭ +0,288 (p < 0,001);

коэффициент корреляции ρ Спирмена NE-SFL с СОЭ +0,461 (p = 0,001);

коэффициент корреляции ρ Спирмена NE-SSC с СРБ +0,289 (p < 0,001);

коэффициент корреляции ρ Спирмена NE-SFL с СОЭ +0,390 (p = 0,001).

Соответственно, показатели характеризуют положительную корреляцию с умеренной силой связи.

По результату ROC – анализа для большинства исследуемых показателей при БК значение AUC было менее 0,700, в связи с чем точки «cut-off» не определяли, анализ чувствительности и специфичности не проводили.

Наибольшую диагностическую ценность при оценке клинической активности БК у детей продемонстрировали рутинный показатель СОЭ: AUC 0,872 ± 0,052, ДИ 0,770-0,974 (p < 0,001), «cut – off» точка 13 мм/ч (Se 70,0% Sp 86,4%), а также изучаемый маркер – реактивность нейтрофилов (NE – SFL): AUC 0,702 ± 0,073, ДИ 0,559-0,846 (p = 0,013) с оптимальным пороговым значением 51,0 FI (Se 70,0% Sp 72,7%), что является верхней границей нормального диапазона данного показателя.

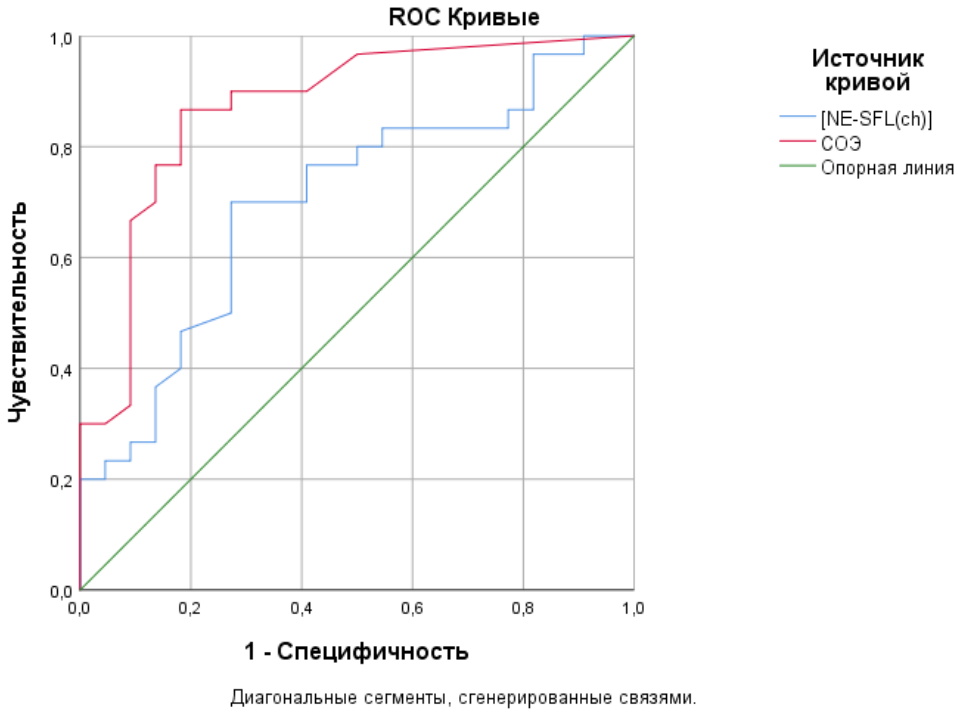


Рисунок 10 – ROC- кривые показателя NE-SFL и СОЭ при определении клинической активности у детей с БК в соответствии с индексом PCDAI

При проведении ROC – анализа в оценке эндоскопической активности БК у детей статистически значимых результатов для исследуемых лейкоцитарных

показателей получено не было или же значение AUC не превышало 0,700, в связи с чем дальнейшие расчеты не проводили.

3.5. Математическая модель для оценки эндоскопической активности при болезни Крона у детей

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами была разработана математическая прогностическая модель (1), уравнение которой представлено ниже:

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z})}$$

$$\mathbf{z = 67{,}34 + 0{,}028 \times X_{ФК} - 0{,}145 \times X_{МСНС} - 2{,}43 \times X_{MPV} \times 100\% \ (1),}$$

где P – вероятность эндоскопической активности БК; $X_{ФК}$ – уровень фекального кальпротектина (мкг/г), $X_{МСНС}$ – коэффициент средней концентрации гемоглобина в эритроците (г/л), X_{MPV} – коэффициент среднего объема тромбоцитов (фл).

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии отмечалась прямая связь уровня ФК (мкг/г) с вероятностью выявления эндоскопической активности заболевания по шкале SES-CD. Значение средней концентрации гемоглобина в эритроците (г/л) и среднего объем тромбоцита, напротив, имело обратную связь с вероятностью эндоскопической активности БК.

Полученная модель (1) была статистически значимой ($p < 0{,}001$). Исходя из коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели учтено 90,2% факторов, оказывающих влияние на вероятность эндоскопической активности заболевания по шкале SES-CD.

Пороговое значение функции P составляло 0,5. Соответственно, при значениях P выше 0,5 вероятность наличия эндоскопической активности БК высокой, а при значениях меньше 0,5 - низкой.

При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 95%, специфичность – 99%.

При ретроспективном применении разработанной математической модели, на представленной в нашем исследовании выборке пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности БК, в 80,8% случаев

спрогнозированное отсутствие эндоскопической активности БК подтверждалось результатами ранее проведенной илеоколоноскопии.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У ДЕТЕЙ

4.1. Возрастная, гендерная и нозологическая характеристика обследованных пациентов с язвенным колитом

С учетом повторных госпитализаций в исследование включены результаты 360 анализов от 220 пациентов (115 мальчиков и 105 – девочек) в возрасте от 5 до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом ЯК. Средний возраст на момент обследования составил 13,3 ± 3,8 лет (min – 5,05; max 17,96 лет).



Рисунок 11 – Распределение обследованных пациентов с ЯК в зависимости от клинической активности заболевания по шкале PUCAI *(n* = 360*)*

Как видно из данных, представленных на Рисунке 11, в зависимости от степени клинической активности ЯК по шкале PUCAI пациенты были распределены на следующие группы: 137 человек в стадии клинической ремиссии (0-10 баллов), 131 – в стадии низкой клинической активности (11-34 балла), 50 – умеренной степени активности (35-64 балла) и 42 – в периоде высокой клинической активности (более 65 баллов).



Рисунок 12 – Распределение обследованных пациентов с ЯК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS *(n* = 80*)*

Среди всех обследованных пациентов с диагнозом ЯК 80 из них (42 мальчикам и 38 девочкам) по клиническим показаниям было проведено эндоскопическое обследование (илеоколоноскопия) - распределение пациентов в зависимости от степени эндоскопической активности представлено на Рисунке 12. Согласно оценке степени эндоскопической активности по шкале UCEIS 12 пациентов находились в стадии ремиссии, 40 имели низкую, 23 – умеренную и 5 пациентов – высокую эндоскопическую активность.

4.2. Распределение эритроцитов и эритроцитарных показателей у детей с язвенным колитом в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания

Проведен анализ особенностей изменения эритроцитарных показателей у пациентов с ЯК в зависимости от степени клинической (PUCAI) и эндоскопической (UCEIS) активности заболевания, результат которого представлен в Таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Распределение эритроцитарных показателей у пациентов с ЯК в зависимости от степени клинической активности заболевания по шкале PUCAI *(n* = 360*)*

Лабораторный показатель	Степень клинической активности ЯК (PUCAI)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
HGB (г/л)	127,0 [117,5 – 134,0]	119,0 [111,5 – 128,0]	116,0 [98,0 – 123,0]	96,0 [85,0 –111,5]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,006** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **< 0,001**
HCT (%)	38,6 [36,2 – 40,5]	37,0 [34,9 – 38,9]	35,4 [31,5 – 37,8]	31,2 [27,5 – 36,3]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,031** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,001**
MCV (фл)	82,7 [78,6 – 86,3]	80,5 [77,8 – 84,8]	79,4 [74,6 – 83,8]	77,6 [73,4 – 81,1]	$p_{К-У}$ **= 0,018** p_{1-3} **= 0,037**
MCH (пг)	27,1 [25,3 – 28,9]	26,3 [24,1 – 28,2]	25,8 [22,7 – 27,3]	25,1 [22,7 – 25,9]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **= 0,014** p_{1-3} **= 0,003** p_{1-2} **= 0,040**
MCHC (г/л)	329,0 [319,5 – 336,5]	323,0 [310,5 – 332,0]	317,0 [307,0 – 330,5]	302,0 [293,5 – 310,5]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,003** p_{1-3} **= 0,002** p_{1-2} **= 0,014**
RDW (%)	13,6 [12,9 – 14,8]	14,6 [13,1 – 16,2]	14,5 [13,4 – 18,6]	18,6 [16,5 – 19,5]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,004** p_{1-3} **= 0,002** p_{1-2} **= 0,030**
RET (абс.)	55,8 [46,8 – 65,3]	51,3 [43,6 – 64,6]	58,6 [48,5 – 74,0]	129,6 [66,5– 181,5]	$p_{К-У}$ **= 0,001** p_{1-4} **= 0,001** p_{2-4} **< 0,001**
RET (‰)	11,7 [9,9 – 14,0]	11,4 [9,1 – 15,2]	12,3 [11,5 – 16,6]	39,1 [19,4 – 48,4]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **< 0,001**
IRF (%)	10,9 [8,2 – 13,2]	12,5 [9,4 – 18,1]	16,9 [12,6– 20,6]	29,8 [26,9 – 35,0]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,001** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,029**

Продолжение Таблицы 20

LFR (%)	89,1 [86,8 – 91,8]	87,5 [81,9 – 90,6]	83,1 [79,4 – 87,4]	70,2 [65,0 – 73,1]	**$p_{К-У}$ < 0,001 p_{1-4} < 0,001 p_{2-4} = 0,001 p_{1-3} < 0,001 p_{1-2} = 0,029**
RET-He (пг)	31,1 [28,8 – 33,0]	30,9 [25,3 – 33,4]	28,2 [22,6 – 30,5]	24,2 [22,0 – 26,4]	**$p_{К-У}$ < 0,001 p_{1-4} < 0,001 p_{2-4} = 0,005 p_{1-3} = 0,034**

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{1-3} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{1-4} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{2-3} - низкая -умеренная активность ЯК, p_{2-4} – низкая – высокая активность ЯК, p_{3-4} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

По результатам распределения эритроцитарных показателей у пациентов с ЯК в зависимости от степени клинической активности PUCAI (Таблица 20) и эндоскопической активности UCEIS (Таблица 21) при ЯК, по мере нарастания клинической и эндоскопической активности заболевания отмечается статистически значимая динамика снижения уровня гемоглобина ($p_{К-У}$ < 0,001 для клинической и эндоскопической активности) и соответственно уровня гематокрита ($p_{К-У}$ = 0,001 для клинической и $p_{К-У}$ = 0,004 для эндоскопической активности), что ожидаемо и сопоставимо с результатами у пациентов с БК.

Снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л, что является критерием диагностики легкой степени анемии, зарегистрировано у пациентов с высокой степенью клинической (p < 0,001) и эндоскопической (p = 0,012) активности заболевания.

По мере нарастания степени клинической активности отмечается статистически достоверное снижение всех остальных исследуемых эритроцитарных показателей ($p_{К-У}$ < 0,001 для всех показателей, кроме MCV, где $p_{К-У}$ = 0,018). Следует отметить, что выраженные признаки гипохромии эритроцитов при ЯК отмечены только при высокой степени клинической активности заболевания. Кроме того, высокая степень клинической активности ЯК

характеризовалась нарастанием уровня ретикулоцитов – как относительных (промилле), так и абсолютных показателей ($p_{К\text{-}У} \leq 0{,}001$).

Таблица 21 – Распределение эритроцитарных показателей у пациентов с ЯК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS (*n* = 80)

Лабораторный показатель	Степень эндоскопической активности ЯК (UCEIS)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
HGB (г/л)	135,0 [121,5 – 138,5]	120,0 [106,0 – 135,0]	113,0 [98,0 – 118,0]	86,0 [85,0 –112,0]	**$p_{К\text{-}У}$ = 0,001** **$p_{1\text{-}4}$ = 0,012** **$p_{1\text{-}3}$ = 0,003**
HCT (%)	39,7 [38,1 – 42,1]	36,8 [34,3 – 41,1]	35,8 [32,9 – 37,7]	29,3 [27,1 – 36,0]	**$p_{К\text{-}У}$ = 0,004** **$p_{1\text{-}4}$ = 0,021** **$p_{1\text{-}3}$ = 0,013**
MCV (фл)	81,6 [77,5 – 83,1]	81,4 [78,4 – 84,1]	77,9 [71,1 – 83,7]	77,6 [76,5 – 84,6]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,562
MCH (пг)	27,1 [25,3 – 28,1]	26,9 [24,5 – 28,3]	24,1 [21,8 – 28,8]	23,9 [21,6 – 26,7]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,213
MCHC (г/л)	332,0 [318,0 –341,0]	325,0 [312,5 – 331,0]	311,0 [290,0 – 317,0]	309,0 [299,5 – 327,0]	**$p_{К\text{-}У}$ = 0,020** **$p_{1\text{-}3}$ = 0,040**
RDW (%)	13,4 [12,2 – 14,5]	14,6 [13,4 – 16,6]	15,9 [13,6 – 16,7]	16,5 [13,2 – 17,5]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,195
RET (абс.)	51,8 [43,0 – 66,1]	59,4 [46,6 – 72,2]	66,6 [49,6 – 100,1]	70,1 [58,2 – 96,5]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,149
RET (‰)	11,6 [8,7 – 13,5]	11,8 [9,4 – 12,9]	15,0 [10,6 – 31,0]	16,4 [12,8 – 31,9]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,087
IRF (%)	10,7 [9,0 – 11,4]	12,8 [9,2 – 17,0]	16,9 [10,4 – 26,6]	22,7 [17,0 – 27,3]	**$p_{К\text{-}У}$ = 0,015** **$p_{2\text{-}3}$ = 0,047** **$p_{1\text{-}3}$ = 0,026**
LFR (%)	89,3 [88,6 – 91,0]	87,3 [83,0 – 90,9]	83,1 [73,4 – 89,6]	77,3 [72,8 – 83,1]	**$p_{К\text{-}У}$ = 0,015** **$p_{2\text{-}3}$ = 0,047** **$p_{1\text{-}3}$ = 0,026**
RET-He (пг)	32,8 [29,1 – 33,2]	31,0 [26,8 – 32,8]	25,4 [23,1 – 30,7]	24,0 [21,1 – 27,0]	$p_{К\text{-}У}$ = 0,050

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: $p_{1\text{-}3}$ – ремиссия – умеренная активность ЯК, $p_{1\text{-}4}$ – ремиссия – высокая активность ЯК, $p_{2\text{-}3}$ - низкая -умеренная активность ЯК, $p_{2\text{-}4}$ – низкая – высокая активность ЯК, $p_{3\text{-}4}$ – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

При нарастании эндоскопической активности отмечена тенденция к снижению MCV, MCH, RET-He и нарастанию уровня ретикулоцитов, однако эти изменения не были статистически достоверны ($p_{К-У}$ >0,05).

Выявлено статистически значимое нарастание относительного количества незрелых ретикулоцитов (IRF%) и снижение относительного количества зрелых ретикулоцитов (LFR%) при попарном сравнении стадии эндоскопической ремиссии и низкой активности с умеренной эндоскопической активностью заболевания (p_{2-3} = 0,047 p_{1-3} = 0,026).

Для оценки взаимосвязи между эритроцитарными параметрами со степенью активности ЯК был проведен корреляционный анализ (результаты представлены в Таблицах 22 и 23).

Таблица 22 – Взаимосвязь клинической активности ЯК по шкале PUCAI и эритроцитарных показателей *(n* = 360*)*

Лабораторный показатель	**Характеристики корреляционной связи**		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
HGB (г/л)	-0,392	<0,001	умеренная
HCT (%)	-0,351	<0,001	умеренная
MCV (фл)	-0,156	0,003	слабая
MCH (пг)	-0,243	<0,001	слабая
MCHC (г/л)	-0,292	<0,001	слабая
RDW (%)	0,284	<0,001	слабая
RET (‰)	0,148	0,028	слабая
IRF (%)	0,401	<0,001	умеренная
LFR (%)	-0,401	<0,001	умеренная
RET-He (пг)	-0,264	<0,001	слабая

Таблица 23 – Взаимосвязь эндоскопической активности ЯК по шкале активности UCEIS и эритроцитарных показателей *(n* = 80*)*

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
HGB (г/л)	-0,460	<0,001	умеренная
HCT (%)	-0,406	<0,001	умеренная
MCH (пг)	-0,221	0,049	слабая
MCHC (г/л)	-0,353	0,001	умеренная
RET (‰)	0,344	0,019	умеренная
IFR (%)	0,443	0,002	умеренная
LFR (%)	-0,443	0,002	умеренная
Ret-He (пг)	-0,415	0,004	умеренная

Примечание. *В таблицах 22,23 представлены статистически значимые результаты (p >0,05).*

При оценке корреляционных связей MCV, MCH, MCHC, RET-HE, RDW, RET с клинической активностью (PUCAI) заболевания выявлена статистически значимая взаимосвязь слабой силы. Уровень HGB, HCT, IRF, LFR имеет статистически значимую взаимосвязь умеренной силы с клинической активностью заболевания. При сравнении эритроцитарных показателей с эндоскопической активностью заболевания выявлена статистически достоверная взаимосвязь умеренной силы со всеми исследуемыми показателями кроме MCH, где связь была слабой тесноты.

По результату ROC – анализа для исследуемых лабораторных показателей, у которых AUC составила более 0,700, были выбраны оптимальные пороговые значения. Для диагностики клинического обострения ЯК наибольшую диагностическую значимость продемонстрировали показатели относительного уровня незрелых ретикулоцитов (IRF%) и зрелых ретикулоцитов (LFR%): при AUC 0,708 ± 0,037, ДИ 0,635-0,780 (p < 0,001), cut – off point составила 12% (Se 66,3% Sp 67,9%) и при AUC 0,708 ± 0,037, ДИ 0,635-0,780 (p < 0,001), cut – off point составила 88% (Se 66,3% Sp 67,9%) соответственно (Рисунок 13,14).

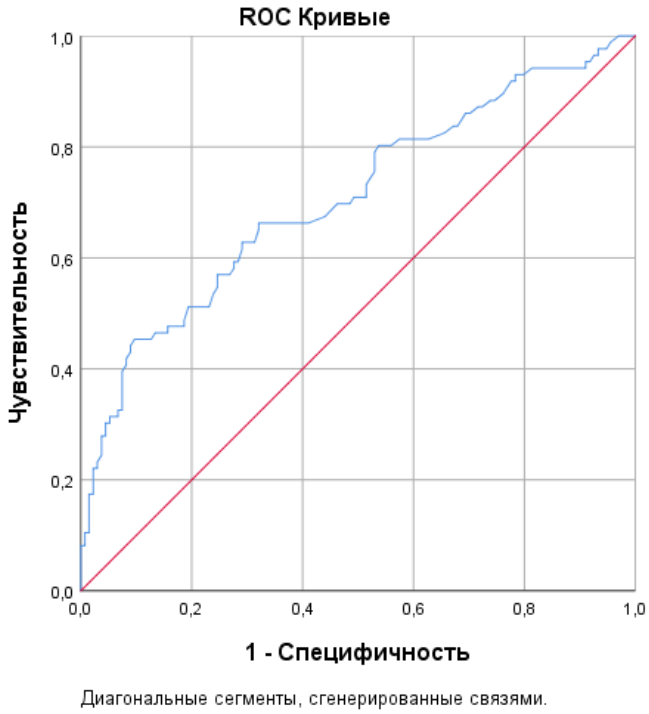


Рисунок 13 – ROC- кривая IFR, характеризующая степень клинической активности у детей с ЯК по шкале PUCAI

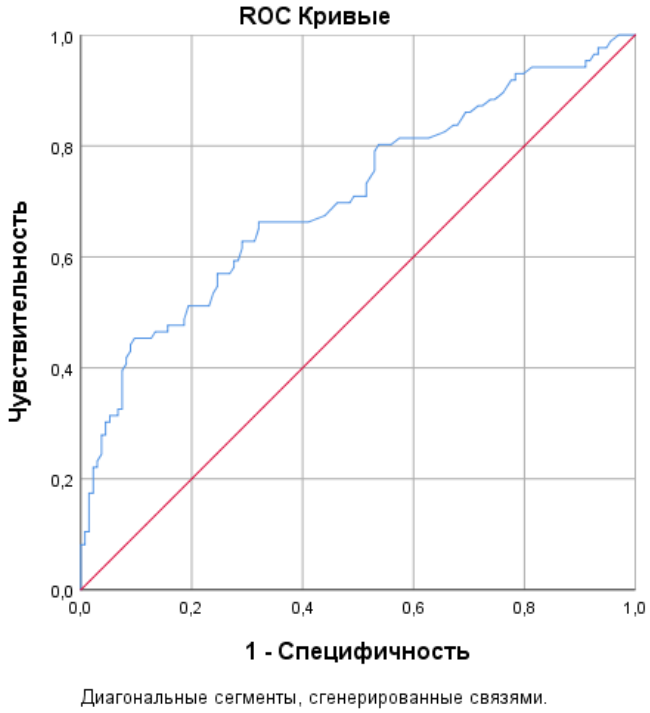


Рисунок 14 – ROC- кривая LFR, характеризующая степень клинической активности у детей с ЯК по шкале PUCAI

Для диагностики эндоскопического обострения статистически значимы были только показатели гемоглобина и гематокрита (p = 0,004 и p = 0,007 соответственно).

Расчет пороговых показателей для концентрации гемоглобина мы считаем нецелесообразным в связи с наличием хорошо известного критерия диагностики анемии. По данным проведенного ROC-анализа, пороговому уровню диагностики анемии 110 г/л соответствует специфичность определения эндоскопической активности ЯК 89%.

Таким образом, в комплексе эритроцитарных показателей выявлены параметры, отражающие активность воспалительного процесса при ЯК. Отличительной чертой ЯК высокой степени активности является более выраженная ретикулоцитарная реакция (высокое число ретикулоцитов как характеристика клинической активности и высокий процент ретикулоцитов молодой (незрелой) фракции как характеристика эндоскопической активности).

4.3. Распределение тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у детей с язвенным колитом в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания

Результаты анализа распределения количества тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у пациентов с ЯК в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности представлены в Таблицах 24 и 25 соответственно.

Согласно полученным результатам, динамика распределения тромбоцитов и тромбоцитарных показателей у детей с ЯК в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания аналогична таковой у детей с БК.

Выявлено статистически значимое *($p_{К\text{-}У}$ = 0,001)* нарастание количества PLT и снижение тромбоцитарных индексов по мере нарастания клинической и эндоскопической активности ЯК.

Таблица 24 – Особенности распределения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от степени клинической активности по шкале PUCAI у детей с ЯК *(n*=360*)*

Лабораторный показатель	Степень клинической активности ЯК (PUCAI)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
PLT (10^9/л)	335,5 [275,0 –388,5]	409,0 [305,5 –504,5]	434,5 [349,0 –563,0]	502,0 [387,5-627,5]	$p_{к-у}$ = **0,001** p_{1-4} < **0,001** p_{1-3} < **0,001** p_{1-2} < **0,001**
MPV (фл)	10,1 [9,6 –10,8]	9,8 [9,4 – 10,4]	9,3 [9,0 – 10,1]	8,9 [8,7 – 9,2]	$p_{к-у}$ = **0,001** p_{1-4} < **0,001** p_{2-4} < **0,001** p_{2-3} = **0,01** p_{1-3} < **0,001**
PDW (фл)	11,1 [10,1 – 12,7]	10,6 [9,8 – 11,9]	9,7 [8,8 – 11,3]	8,8 [8,3 – 9,1]	$p_{к-у}$ < **0,001** p_{1-4} < **0,001** p_{2-4} < **0,001** p_{2-3} = **0,02** p_{1-3} < **0,001**
P-LCR (%)	25,2 [20,6 – 30,9]	23,2 [19,4 – 28,0]	19,1 [15,9 – 25,6]	15,9 [14,1 – 17,3]	$p_{к-у}$ < **0,001** p_{1-4} < **0,001** p_{2-4} < **0,001** p_{2-3} = **0,02** p_{1-3} < **0,001**

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{1-3} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{1-4} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{2-3} - низкая -умеренная активность ЯК, p_{2-4} – низкая – высокая активность ЯК, p_{3-4} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

При попарном сравнении методом post – hoc анализа динамика снижения уровня MPV, PDW и P-LCR, а также увеличения количества PLT преимущественно отмечалась у пациентов в стадии ремиссии и легкой активности заболевания в сравнении с пациентами с умеренной и высокой степенью клинической и эндоскопической активности ЯК и была статистически значимой.

Таблица 25 – Особенности распределения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале UCEIS у детей с ЯК *(n*=80*)*

Лабораторный показатель	Степень эндоскопической активности ЯК (UCEIS)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
PLT (10^9/л)	292,0 [217,5 –359,5]	341,0 [310,0 –415,0]	417,0 [352,0 –554,0]	694,0 [678,5-736,5]	**$p_{К-У}$ = 0,001 p_{1-4} = 0,003 p_{2-4} = 0,040 p_{1-3} = 0,007**
MPV (фл)	10,6 [10,0 –11,1]	9,7 [9,4 – 10,2]	9,4 [9,0 – 10,3]	9,0 [8,9 – 9,4]	**$p_{К-У}$ = 0,007 p_{1-4} = 0,009 p_{1-3} = 0,040**
PDW (фл)	12,7 [11,3 – 13,4]	10,7 [9,7 – 11,3]	9,5 [8,7 – 10,3]	9,0 [8,7 – 9,9]	**$p_{К-У}$ = 0,001 p_{1-4} = 0,009 p_{1-3} = 0,003**
P-LCR (%)	31,7 [24,6 – 33,2]	22,4 [19,0 – 25,6]	19,5 [16,1 – 26,6]	15,8 [15,4 – 19,8]	**$p_{К-У}$ = 0,005 p_{1-4} = 0,008 p_{1-3} = 0,030**

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{1-3} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{1-4} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{2-3} - низкая -умеренная активность ЯК, p_{2-4} – низкая – высокая активность ЯК, p_{3-4} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

Стоит отметить, что при анализе тромбоцитарных показателей в зависимости от индекса эндоскопической активности UCEIS, получена наиболее яркая картина изменений: медиана числа PLT у детей с высокими индексами эндоскопической активности составила 694 × 10^9/л.

При проведении корреляционного анализа, результат которого представлен в Таблицах 26 и 27, выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь индексов клинической и эндоскопической активности ЯК с числом тромбоцитов и отрицательные связи с изучаемыми тромбоцитарными индексами.

Таблица 26 – Взаимосвязь клинической активности ЯК по шкале PUCAI и тромбоцитарных показателей (*n* = 360*)*

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
PLT (10^9/л)	0,492	p <0,001	умеренная
MPV (фл)	-0,429	p <0,001	умеренная
PDW (фл)	-0,480	p <0,001	умеренная
P-LCR (%)	-0,431	p <0,001	умеренная

Таким образом коэффициенты корреляции числа PLT и тромбоцитарных показателей с индексом клинической активности характеризуют умеренную положительную связь для числа тромбоцитов и умеренную отрицательную для тромбоцитарных индексов ($p < 0,001$).

Таблица 27 – Взаимосвязь эндоскопической активности ЯК по шкале UCEIS и тромбоцитарных показателей *(n* = 80)

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	***p***	**Сила связи**
PLT (10^9/л)	0,458	p <0,001	умеренная
MPV (фл)	-0,371	p =0,001	слабая
PDW (фл)	-0,456	p <0,001	умеренная
P-LCR (%)	-0,379	p =0,001	слабая

При анализе взаимосвязей с эндоскопической активностью для числа тромбоцитов и PDW коэффициенты корреляции статистически значимые ($p \leq 0,001$) соответствуют умеренной взаимосвязи (положительной для числа тромбоцитов, отрицательной для PDW), для MPV и P-LCR корреляционные связи - слабые отрицательные.

Как и при анализе тромбоцитарных показателей у пациентов с БК метод ROC-анализа не показал высокой информативности тромбоцитарных индексов в

оценке степени клинической активности у пациентов, страдающих ЯК (поскольку значение AUC было менее 0,700, в связи с чем точки «cut-off» не определяли, анализ чувствительности и специфичности не проводили).

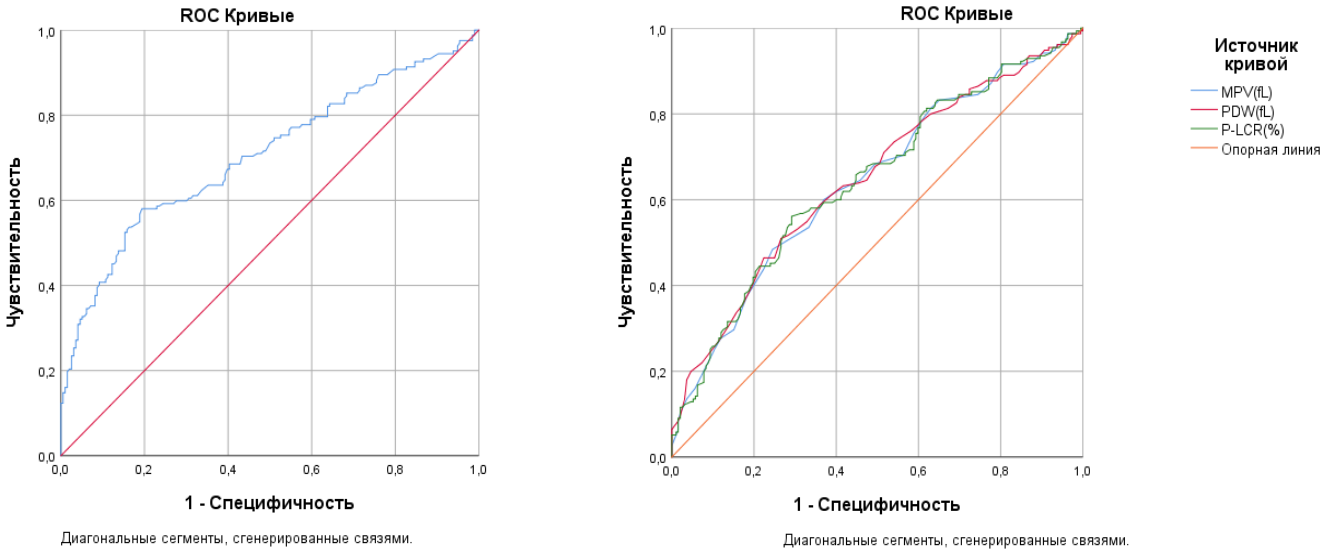
Таблица 28 – ROC – анализ взаимосвязи эндоскопического обострения по шкале UCEIS и тромбоцитарных показателей, числа тромбоцитов

Лабораторный показатель	AUC	95%, ДИ	*p*	Cut-off	Se %	Sp %
PLT (10^9/л)	0,759 ± 0,072	0,618 – 0,900	0,005	340	63	67
MPV (фл)	0,782 ± 0,079	0,626 – 0,937	0,003	10,55	88,5	64
PDW (фл)	0,802 ± 0,072	0,662 – 0,942	0,002	11,4	78,7	73
P-LCR (%)	0,786 ± 0,082	0,626 – 0,947	0,003	21,15	73,8	72,7

Примечание. *AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий; cut-off – пороговое значение; Se (%) – чувствительность; Sp (%) – специфичность.*

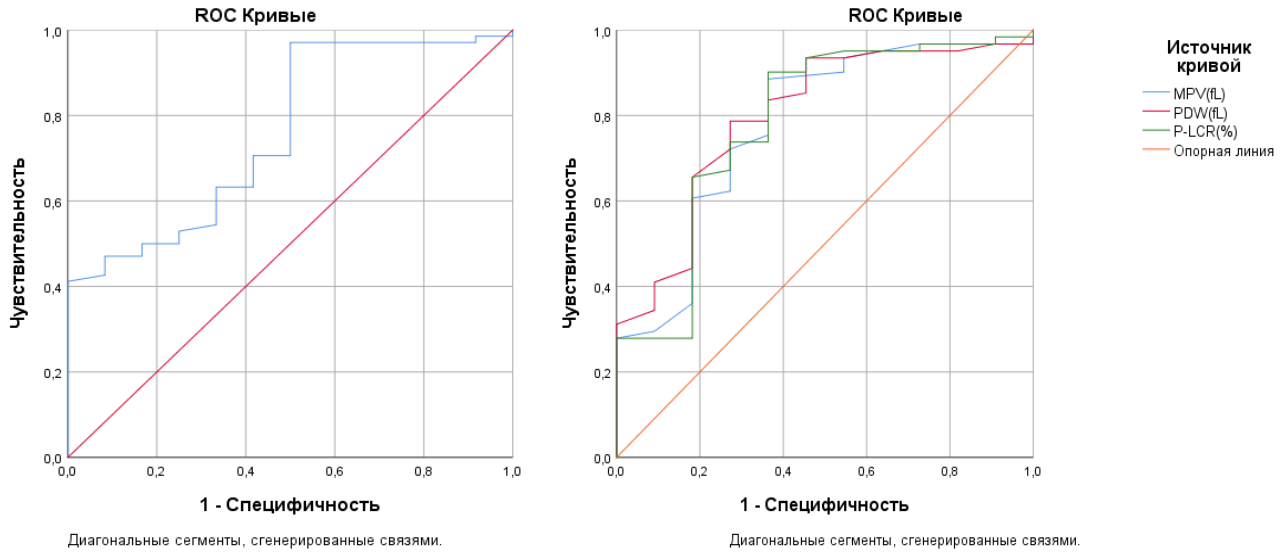
Согласно данным, представленным в Таблице 28, при оценке эндоскопической активности ЯК у детей наибольшую диагностическую ценность среди тромбоцитарных индексов продемонстрировал показатель PDW: AUC 0,802 ± 0,072, ДИ 0,662-0,942, (p = 0,002) с оптимальным пороговым значением 11,4 фл (Se 78,7%, Sp 73,0%).

Графическое изображение результата ROC – анализа числа тромбоцитов и тромбоцитарных показателей для оценки клинической и эндоскопической активности ЯК представлены на Рисунках 15 и 16 соответственно.



А. **Б.**

Рисунок 15 А-Б – ROC- кривые числа тромбоцитов (А) и тромбоцитарных индексов (Б) при определении клинической активности у детей с ЯК в соответствии с индексом PUCAI



А. **Б**

Рисунок 16 А-Б – ROC- кривые числа тромбоцитов (А) и тромбоцитарных индексов (Б) при определении эндоскопической активности у детей с ЯК в соответствии с индексом UCEIS

Таким образом, выявленные изменения тромбоцитов и тромбоцитарных индексов статистически значимы и подтверждают, что по мере нарастания

воспалительного процесса происходит активация тромбопоэза, что приводит к увеличению количества тромбоцитов и изменению их морфологической структуры.

Соответственно не только количество тромбоцитов, но и тромбоцитарные индексы могут быть успешно использованы для оценки наличия эндоскопической активности ЯК и решения вопроса о необходимости проведения углубленного инструментального обследования.

4.4. Распределение маркеров воспаления у детей с язвенным колитом в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания

Аналогично пациентам с БК в группе детей с установленным диагнозом ЯК нами был проведен анализ числа лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, а также параметров гранулярности и реактивности нейтрофилов в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности. Также в обработку были включены показатели СОЭ, СРБ и фекального кальпротектина, как наиболее диагностически значимые рутинные показатели оценки активности воспаления при ВЗК.

По данным проведенного анализа изменения маркеров воспаления в зависимости от степени клинической активности по шкале PUCAI, представленного в Таблице 29, средние значения количества лейкоцитов вышли за пределы нормальных показателей только у детей с высокой степенью клинической активности ($p_{К\text{-}У} < 0{,}001$). В этой же группе отмечено повышение абсолютного числа нейтрофилов ($p_{К\text{-}У} < 0{,}001$). У пациентов с меньшими степенями клинической активности ЯК стабильного повышения этих показателей не отмечено. Уровень лимфоцитов крови у детей с ЯК во всех группах находился в пределах нормы и не изменялся с нарастанием клинической активности ($p_{К\text{-}У} < 0{,}026$). Количество моноцитов также было достаточно стабильным, некоторая тенденция к их повышению отмечена только при высокой клинической активности ($p_{К\text{-}У} < 0{,}001$).

Таблица 29 – Распределение лейкоцитарных показателей, уровня ФК и СРБ у детей с ЯК в зависимости от степени клинической активности по шкале PUCAI *(n*=360*)*

Лабораторный показатель	Степень клинической активности ЯК (PUCAI)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
WBC (10^9/л)	6,8 [5,6 – 8,1]	7,2 [5,8 – 9,3]	10,1 [7,5 – 12,6]	13,2 [8,6 –14,6]	**$p_{к-у}$ < 0,001 p_{1-4} < 0,001 p_{2-4} = 0,001 p_{2-3} < 0,001 p_{1-3} < 0,001**
NEU (10^9/л)	3,0 [2,3 – 4,0]	3,4 [2,4 – 4,9]	4,6 [3,4 –6,8]	7,1 [5,5 – 10,0]	**$p_{к-у}$ < 0,001 p_{1-4} < 0,001 p_{2-4} = 0,001 p_{2-3} = 0,009 p_{1-3} < 0,001**
LYM (10^9/л)	2,6 [2,1 – 3,3]	2,4 [1,8 – 3,0]	2,9 [2,1 – 4,6]	2,8 [1,6 – 4,7]	**$p_{к-у}$ = 0,026 p_{2-3} = 0,018**
MON (10^9/л)	0,6 [0,5 – 0,8]	0,7 [0,5 – 0,9]	0,9 [0,7 – 1,2]	1,0 [0,8 – 1,3]	**$p_{к-у}$ < 0,001 p_{1-4} = 0,001 p_{2-3} = 0,022 p_{1-3} < 0,001**
NE-SSC (SI)	151,8 [149,6 –154,5]	152,6 [150,1 – 155,5]	154,6 [152,2 – 159,0]	155,5 [151,3 – 159,5]	**$p_{к-у}$ <0,001 p_{1-4} = 0,033 p_{2-3} = 0,022 p_{1-3} <0,001**
NE-SFL (FI)	49,8 [47,7 – 51,8]	51,0 [48,8 – 54,2]	52,7 [51,1 – 56,9]	53,5 [50,1 – 55,4]	**$p_{к-у}$ < 0,001 p_{1-4} = 0,004 p_{1-3} < 0,001 p_{1-2} = 0,007**
СОЭ (мм/ч)	4,0 [2,0 – 8,0]	14,0 [6,5 – 24,0]	12,5 [7,0 – 17,5]	13,0 [8,0 – 27,0]	**$p_{к-у}$ = 0,001 p_{1-4} = 0,010 p_{1-2} = 0,004**
СРБ (мг/л)	0,5 [0,5 – 0,5]	0,7 [0,5 – 3,8]	3,6 [0,5 – 13,1]	8,3 [1,8 – 13,9]	**$p_{к-у}$ < 0,001 p_{1-4} < 0,001 p_{2-4} = 0,014 p_{1-3} < 0,001 p_{1-2} < 0,001**
ФК (мкг/г)	196,0 [42,5 – 670,0]	659,0 [125,0 – 1681,5]	875,5 [335,0 –2956,0]	3160,0 [2162,5 – 3540,0]	**$p_{к-у}$ < 0,001 p_{1-4} = 0,025 p_{1-3} < 0,001 p_{1-2} = 0,001**

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{1-3} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{1-4} – ремиссия – высокая активность ЯК,*

p_{2-3} - низкая -умеренная активность ЯК, p_{2-4} – низкая – высокая активность ЯК, p_{3-4} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия.

Поисковый показатель гранулярности нейтрофилов (NE-SSC) обнаружил тенденцию к повышению по мере нарастания индекса клинической активности от ремиссии до умеренной активности ($p_{К-У}$ < 0,001). Однако медианы данного показателя для всех групп находились в пределах диапазона нормы (142,8–159,3 FI), что не позволяет сделать обоснованный вывод о высокой значимости динамики этого показателя. Медиана показателя реактивности нейтрофилов (NE-SFL) у детей со всеми степенями активности ЯК превысила верхнюю границу нормы и показала тенденцию к повышению от ремиссии до умеренной и высокой клинической активности ($p_{К-У}$ <0,001).

Медианы показателя СОЭ у детей с активным ЯК были несколько выше, чем у детей в ремиссии ($p_{К-У}$ = 0,001), однако во всех группах клинической активности находились в пределах нормы (определены по методу Вестергрена, верхняя граница нормы – 20 мм).

Уровень СРБ был повышен только у детей с высокой степенью клинической активности ($p_{К-У}$ < 0,001). Уровень фекального кальпротектина достоверно превышал норму у пациентов с признаками любой клинической активности язвенного колита ($p_{К-У}$ < 0,001).

Динамика изменения маркеров воспаления в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале UCEIS представлена в Таблице 30.

Таблица 30 – Распределение лейкоцитарных показателей, уровня ФК и СРБ у детей с ЯК в зависимости от степени эндоскопической активности по шкале UCEIS *(n*=80*)*

Лабораторный показатель	Степень эндоскопической активности ЯК (UCEIS)				*p*
	Ремиссия (1)	Низкая (2)	Умеренная (3)	Высокая (4)	
	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	Me [Q_1-Q_3]	
WBC (10^9/л)	6,4 [5,3 – 8,8]	6,9 [6,2 – 8,4]	9,5 [6,3 – 14,1]	11,3 [11,2 –24,4]	$p_{К-У}$ **= 0,011** p_{1-4} **= 0,047**
NEU (10^9/л)	3,5 [2,7 – 4,3]	3,2 [2,4 – 4,4]	5,9 [3,2 –9,9]	7,1 [5,4 – 15,8]	$p_{К-У}$ **= 0,002** p_{2-4} **= 0,027** p_{2-3} **= 0,020**
LYM (10^9/л)	2,1 [1,8 – 3,1]	2,6 [2,0 – 3,1]	2,2 [1,7 – 2,8]	4,5 [2,8 – 5,2]	$p_{К-У}$ = 0,138
MON (10^9/л)	0,5 [0,4 – 0,7]	0,7 [0,6 – 0,8]	0,9 [0,7 – 1,0]	1,2 [1,1 – 2,1]	$p_{К-У}$ **= 0,001** p_{1-4} **= 0,008** p_{1-3} **= 0,011**
NE-SSC (SI)	149,8 [148,0 –153,5]	154,2 [149,9 – 155,3]	154,7 [152,2 – 157,7]	154,2 [148,4 – 159,0]	$p_{К-У}$ **= 0,045** p_{1-3} **= 0,045**
NE-SFL (FI)	50,6 [49,9 – 50,8]	50,5 [47,7 – 52,6]	52,4 [49,1 – 54,3]	53,9 [50,3 – 55,8]	$p_{К-У}$ = 0,105
СОЭ (мм/ч)	2,0 [2,0 – 8,0]	8,0 [4,0– 19,0]	9,5 [7,0 – 14,0]	31,0 [27,0 – 35,0]	$p_{К-У}$ **= 0,002** p_{1-4} **= 0,001**
СРБ (мг/л)	0,5 [0,5 – 0,5]	0,5 [0,5 – 3,4]	1,0 [0,5 – 3,6]	31,7 [27,5 – 33,7]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-4} **= 0,003** p_{3-4} **= 0,008**
ФК (мкг/г)	35,5 [15,5 –45,5]	370,0 [114,5 –829,5]	1670,0 [907,5 – 2905,0]	2400,5 [1079,0 –3895,5]	$p_{К-У}$ **< 0,001** p_{1-4} **< 0,001** p_{2-3} **= 0,007** p_{1-3} **< 0,001** p_{1-2} **= 0,002**

Примечание. *Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; рк-у – критерий Краскела-Уоллеса; p – достоверность различий между соответствующими группами: p_{1-3} – ремиссия – умеренная активность ЯК, p_{1-4} – ремиссия – высокая активность ЯК, p_{2-3} - низкая -умеренная активность ЯК, p_{2-4} – низкая – высокая активность ЯК, p_{3-4} – умеренная – высокая активность ЯК. В таблице представлены статистически значимые различия.*

По мере нарастания эндоскопической активности зафиксирована тенденция к увеличению количества лейкоцитов ($p_{К-У}$ = 0,011). Однако медиана числа лейкоцитов не имела существенных изменений у детей с ремиссией и низкой эндоскопической активностью, при умеренной активности уровень был несколько

выше, но оставался в пределах нормы. Выше нормы было только среднее значение числа лейкоцитов у детей с высокой эндоскопической активностью ($p = 0,047$).

Для медианы абсолютного числа нейтрофилов динамика была аналогичной ($p_{К-У} = 0,002$), однако ни в одной группе не превысила диагностически значимый порог $10,0 \times 10^9$/л.

Число моноцитов показало отчетливую динамику повышения, различия между ремиссией и умеренной, а также высокой эндоскопической активностью статистически достоверны ($p = 0,011$ и $p = 0,008$ соответственно).

Уровень лимфоцитов при всех степенях активности был в пределах нормальных диапазонов, тенденция к некоторому повышению у детей с высокой активностью статистически недостоверна ($p_{К-У} = 0,138$).

Показатель гранулярности нейтрофилов во всех обследованных группах детей находился в пределах нормы, отмечена тенденция к повышению показателя у детей с активным процессом, статистически достоверная для различий между ремиссией и умеренной активностью ($p = 0,045$).

Медиана показателя реактивности нейтрофилов у детей с ремиссией и низкой активностью была в пределах нормы, у детей с умеренной и высокой активностью – выше верхней границы нормы, однако данные изменения были статистически недостоверны ($p_{К-У} = 0,105$).

Для оценки взаимосвязи лабораторных маркеров воспаления с индексами клинической и эндоскопической активности ЯК проведен корреляционный анализ, по результату которого получены статистически значимые коэффициенты, которые в основном соответствуют умеренной положительной связи (Таблица 31, 32).

Таблица 31 – Взаимосвязь клинической активности ЯК по шкале PUCAI и лабораторных маркеров воспаления *(*n = 360*)*

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	*p*	Сила связи
WBC (10^9/л)	0,307	<0,001	умеренная
NEU (10^9/л)	0,304	<0,001	умеренная
MON (10^9/л)	0,308	<0,001	умеренная
NE-SSC (SI)	0,241	<0,001	слабая
NE-SFL (FI)	0,310	<0,001	умеренная
СОЭ (мм/ч)	0,407	<0,001	умеренная
СРБ (мг/л)	0,392	<0,001	умеренная
ФК (мкг/г)	0,368	<0,001	умеренная

Таблица 32 – Взаимосвязь клинической активности ЯК по шкале UCEIS и лабораторных маркеров воспаления (*n* = 80)

Лабораторный показатель	Характеристики корреляционной связи		
	ρ Спирмена	*p*	Сила связи
WBC (10^9/л)	0,347	0,002	умеренная
NEU (10^9/л)	0,378	0,001	умеренная
MON (10^9/л)	0,430	<0,001	умеренная
NE-SSC (SI)	0,319	0,004	умеренная
NE-SFL (FI)	0,296	0,008	слабая
СОЭ (мм/ч)	0,312	0,005	умеренная
СРБ (мг/л)	0,473	<0,001	умеренная
ФК (мкг/г)	0,712	<0,001	высокая

Примечание. *В Таблицах 31 и 32 представлены только статистически значимые результаты.*

Коэффициент корреляции уровня ФК с индексом эндоскопической активности ЯК соответствует высокой положительной связи (ρ Спирмена 0,712). Корреляция этого показателя с индексом клинической

активности ЯК также положительная, однако коэффициент гораздо ниже и соответствует только умеренной силе связи (ρ Спирмена 0,368).

Для показателей СОЭ и СРБ сила связи у пациентов с ЯК меньше, чем у детей с БК и соответствует умеренной положительной корреляции как при сравнении с клинической, так и эндоскопической активностью ЯК.

Коэффициенты корреляции для абсолютного числа лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов также соответствуют умеренной положительной связи.

Показатель реактивности нейтрофилов NE-SFL показал сопоставимые положительные коэффициенты корреляции с индексами клинической и эндоскопической активности ЯК (ρ Спирмена 0,310 и ρ Спирмена 0,296 соответственно), однако сила связи в первом случае должна быть расценена как умеренная, а во втором – как слабая.

Для показателя гранулярности нейтрофилов нейтрофилов NE-SSC коэффициент корреляции с индексом клинической активности соответствует слабой положительной связи, с индексом эндоскопической активности сила положительной связи несколько выше и соответствует умеренной (ρ Спирмена 0,241 и 0,319 соответственно).

Все вышеуказанные коэффициенты имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Не обнаружено корреляций индексов эндоскопической, клинической активности и абсолютного числа лимфоцитов ($p = 0,973$ и $p = 0,801$ соответственно).

Поскольку основным лабораторным диагностическим маркером активности при ВЗК является показатель ФК, мы проанализировали его взаимосвязь с изучаемыми лейкоцитарными показателями, а также СОЭ и СРБ (результат анализа проиллюстрирован Рисунком 17).

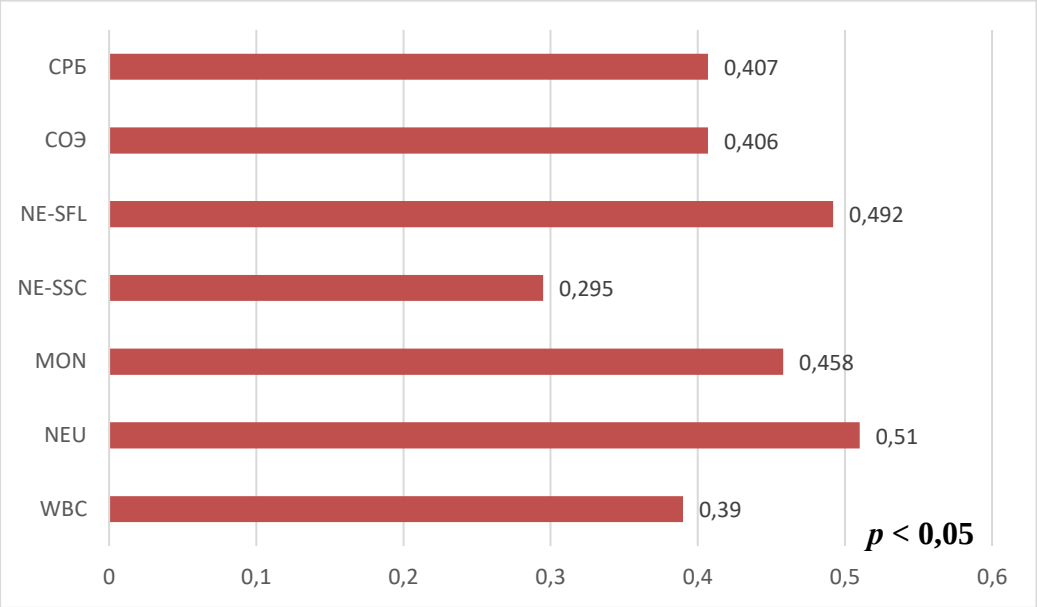


Рисунок 17 – Коэффициенты корреляции числа лейкоцитов, лейкоцитарных показателей и СРБ с уровнем ФК у детей с ЯК (*n*=360)

Коэффициент корреляции ρ Спирмена показателя СОЭ и СРБ с уровнем ФК соответствуют умеренной силе ($p < 0,001$). Для WBC, MON, NE-SFL получена достоверная корреляция с уровнем ФК умеренной силы связи ($p < 0,001$).

Для NE-SSC коэффициенты корреляции ρ Спирмена статистически значимый, однако лишь слабой тесноты связи по шкале Чеддока.

Только у абсолютного числа нейтрофилов с уровнем ФК ρ Спирмена соответствует заметной взаимосвязи ($p < 0,001$).

При анализе возможной взаимосвязи показателей гранулярности и реактивности нейтрофилов с СОЭ и СРБ получены следующие результаты: коэффициент корреляции ρ Спирмена NE-SSC с СРБ + 0,246 ($p < 0,001$); коэффициент корреляции ρ Спирмена NE-SFL с СРБ + 0,397 ($p <0,001$).

Показатели также характеризуют положительную корреляцию с умеренной силой связи; достоверных корреляций с показателями СОЭ в этой группе больных не обнаружено.

По результату ROC – анализа (Рисунок 18) наибольшую диагностическую ценность для выявления эндоскопической активности ЯК у детей продемонстрировал изучаемый маркер – гранулярность нейтрофилов (NE – SSC): при AUC 0,710 ± 0,079, ДИ 0,556-0,864 ($p = 0,021$) оптимальное пороговое значение

(cut – off point) составило 152,0 FI (Se 67,2% Sp 66,7%), однако данный показатель входит в пределы нормального диапазона согласно рекомендациям производителя, в связи с чем результат неоднозначный и требуются дальнейшие исследования в этой области.

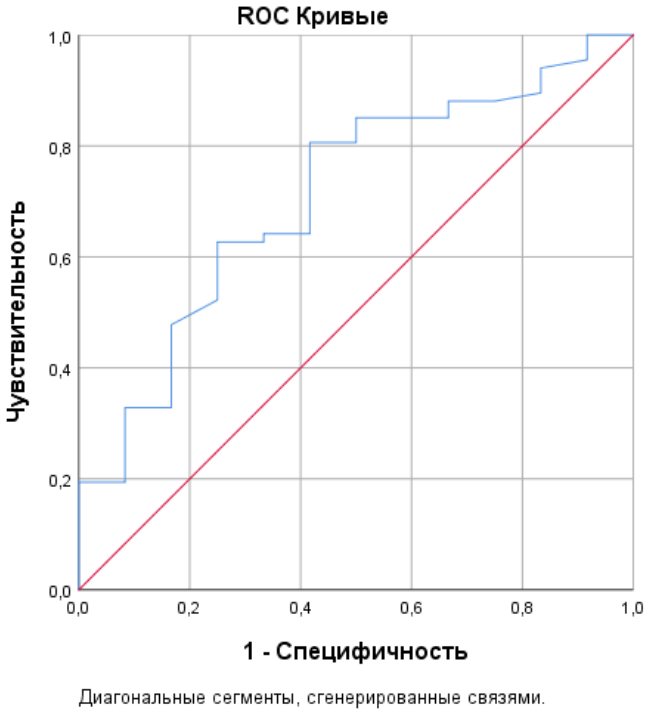


Рисунок 18 – ROC- кривая показателя NE – SSC при определении эндоскопической активности у детей с ЯК в соответствии с индексом UCEIS

Для остальных лейкоцитарных показателей по результату ROC – анализа для оценки наличия клинической или эндоскопической активности при ЯК значение AUC было менее 0,700, в связи с чем точки «cut-off» не определяли, анализ чувствительности и специфичности не проводили.

4.5. Математическая модель для оценки эндоскопической активности при язвенном колите у детей

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами была разработана математическая прогностическая модель (2), уравнение которой представлено ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 11{,}29 + 0{,}039 \times X_{ФК} - 0{,}588 \times X_{P\text{-}LCR} \times 100\% \quad (2),$$

где P – вероятность эндоскопической активности заболевания, оцененной по шкале UCEIS; $X_{ФК}$ – уровень фекального кальпротектина (мкг/г); $X_{P\text{-}LCR}$ – коэффициент крупной фракции тромбоцитов (%).

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии отмечалась прямая связь уровня ФК (мкг/г) с вероятностью выявления эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS. Коэффициент крупной фракции тромбоцитов (%) имел обратную связь с вероятностью эндоскопической активности ЯК.

Полученная модель (2) статистически значима ($p < 0{,}001$). Исходя из коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели учтено 85,4% факторов, оказывающих влияние на вероятность эндоскопической активности заболевания.

Пороговое значение функции P составляло 0,5. Соответственно, при значениях P выше 0,5 вероятность наличия эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS считалась высокой, а при значениях меньше 0,5 - низкой.

При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 99%, специфичность – 83,3%.

При ретроспективном применении разработанной математической модели на представленной в нашем исследовании выборке пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности ЯК в 75% случаев спрогнозированное отсутствие эндоскопической активности ЯК подтверждалось результатами ранее проведенной илеоколоноскопии.

ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ В КОПРОФИЛЬТРАТАХ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

В исследование включен остаточный биологический материал из копрофильтратов, приготовленных для определения концентрации фекального кальпротектина (по стандартной технологии Quantum Blue). Проведено исследование концентрации антител классов IgG и IgA к GP2 (анти-GP2 IgG и анти-GP2 IgA антител соответственно), секреторного IgA (sIgA) и комплекса про– и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 4, 6, 10, 17A, 17F, 21, 23, 33, TNFα, IFNγ). В исследование включены пробы пациентов в стадии ремиссии БК и ЯК, а также детей с наличием воспалительной активности заболевания, которая оценивалась с применением клинических шкал активности заболеваний (PCDAI и PUCAI при БК и ЯК соответственно) и индексов эндоскопической активности заболевания (SES-CD и UCEIS при БК и ЯК соответственно).

5.1. Иммунологические показатели в копрофильтратах при болезни Крона у детей

При исследовании копрофильтратов у пациентов с БК с наличием клинической и эндоскопической активности заболевания отмечено прогнозируемое повышение медианы уровня фекального кальпротектина с 129,5 до 806 мкг/г ($p < 0,001$) и с 84 до 1015 мкг/г ($p < 0,001$) соответственно.

Кроме того, у детей с БК с клинической активностью заболевания обнаружено статистически значимое снижение концентрации ИЛ–10 и TNFα ($p = 0,001$, $p = 0,022$ и $p = 0,045$ соответственно) (Таблица 33).

При сравнении пациентов с БК в зависимости от наличия или отсутствия эндоскопической активности заболевания в копрофильтратах выявлено статистически значимое повышение уровня анти - GP2 IgG антител, снижение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и TNFα ($p < 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,013$, $p = 0,035$ и $p = 0,040$ соответственно), что отображено на Рисунке 19 и в Таблице 34.

Изменения медиан концентрации прочих исследованных медиаторов статистически незначимы.

Таблица 33 – Концентрации маркеров кишечного воспаления и цитокинов в стадии клинической ремиссии и обострения по шкале PCDAI при БК (*n* = 80)

Исследуемый показатель	Клиническая ремиссия БК		Клиническое обострение БК		*p*	Норма показателя
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$		Me
ФК (мкг/г)	129,5	59,0 – 362,5	806,0	188,0 – 1275,0	**0,001**	-
anti-GP2 IgG (Ед/мл)	19,4	15,5 – 27,1	23,1	16,3 – 33,9	0,502	1,99
anti-GP2 IgA (Ед/мл)	288,6	151,2 – 573,7	287,4	202,6 – 571,6	0,587	110,0
sIgA (мкг/мл)	855,5	344,8 – 1285,3	963,2	652,9 – 1684,0	0,148	162,1
IL1(пг/мл)	297,0	247,0 – 337,0	259,0	247,0 – 324,0	0,349	91,35
IL4(пг/м)	503,7	503,7 – 746,6	334,9	275,7 – 503,7	0,050	48,3
IL6(пг/мл)	374,0	347,0 – 400,0	347,0	320,0 – 400,0	0,304	43,9
IL10(пг/мл)	310,9	285,7 – 335,3	232,9	175,0 – 259,8	**0,022**	56,4
IL17A (пг/мл)	77,8	80,0 – 103,0	63,9	39,2 – 84,4	0,114	42,8
IL17F (пг/мл)	414,1	395,8 – 581,0	395,8	395,8 -414,1	0,504	74,6
IL21(пг/мл)	3208,4	2559,9 – 3893,4	2559,9	2165,5 – 3893,4	0,349	411,6
IL23(пг/мл)	6163,2	5737,8 – 6589,2	5737,8	5311,8 – 6163,2	0,178	213,1
IL33(пг/мл)	307,0	173,5 – 441,1	173,5	41,2 – 240,2	0,050	43,0
TNFα(пг/мл)	88,5	81,6 – 95,7	74,9	68,4 – 88,5	**0,045**	8,3
IFNγ (пг/мл)	264,9	247,8 – 298,9	247,8	230,8 – 264,9	0,326	58,4

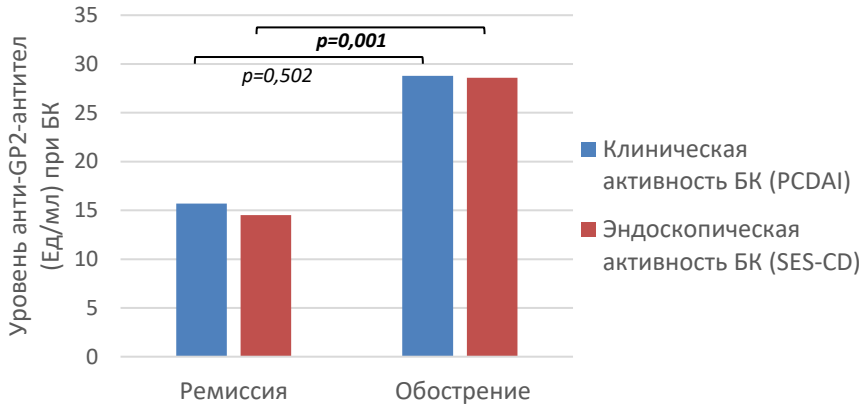


Рисунок 19 – Распределение уровня анти-GP2 антител у пациентов с БК в зависимости от клинической и эндоскопической активности заболевания

Таблица 34 – Концентрации маркеров кишечного воспаления и цитокинов в стадии эндоскопической ремиссии и обострения при БК (*n*=80)

Исследуемый показатель	Эндоскопическая ремиссия БК		Эндоскопическое обострение БК		*p*	Норма показателя
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$		Me
ФК (мкг/г)	84,0	43,0 – 146,0	1015,0	657,0 – 1990,0	**<0,001**	-
anti-GP2 IgG (Ед/мл)	18,7	15,7 – 23,1	29,8	18,1 – 40,5	**0,001**	1,99
anti-GP2 IgA (Ед/мл)	252,3	118,8 – 573,7	368,7	224,8 – 614,2	0,076	110,0
sIgA (мкг/мл)	946,2	371,2 – 1383,9	941,4	570,1 – 1793,4	0,354	162,1
IL1(пг/мл)	330,5	297,0 – 379,0	247,0	235,0 – 297,0	**0,013**	91,35
IL4(пг/м)	570,0	503,7 – 746,6	334,9	275,7 – 503,7	0,074	48,3
IL6(пг/мл)	400,0	347,0 – 453,0	374,0	320,0 – 374,0	**0,035**	43,9
IL10(пг/мл)	285,3	232,9 – 335,3	259,8	143,0 – 285,7	0,127	56,4
IL17A (пг/мл)	56,0	28,5 – 103,0	80,0	63,9 – 84,4	0,639	42,8
IL17F (пг/мл)	497,6	395,8 – 713,9	395,8	395,8 -414,1	0,083	74,6
IL21(пг/мл)	3550,9	2165,5 – 4357,5	2559,9	2165,5 – 3596,4	0,286	411,6
IL23(пг/мл)	6163,2	5737,8 – 6589,2	5737,8	5311,8 – 6163,2	0,127	213,1
IL33(пг/мл)	390,8	107,1 – 980,7	173,5	107,1 – 240,2	0,093	43,0
TNFα(пг/мл)	88,5	74,9 – 102,9	74,9	68,4 – 81,6	**0,040**	8,3
IFNγ (пг/мл)	264,9	247,8 – 298,9	247,8	230,8 – 281,9	0,309	58,4

При проведении ROC – анализа получена AUC более 0,700 для концентрации анти - GP2 IgG антител, что позволило определить оптимальное пороговое значение для диагностики эндоскопического обострения БК: при AUC 0,728 ± 0,059, 0,613-0,844, 95% ДИ, (p = 0,001) cut-off point составила 21,4 Ед/мл с Se 73,2%, Sp 70,6% (Рисунок 20).

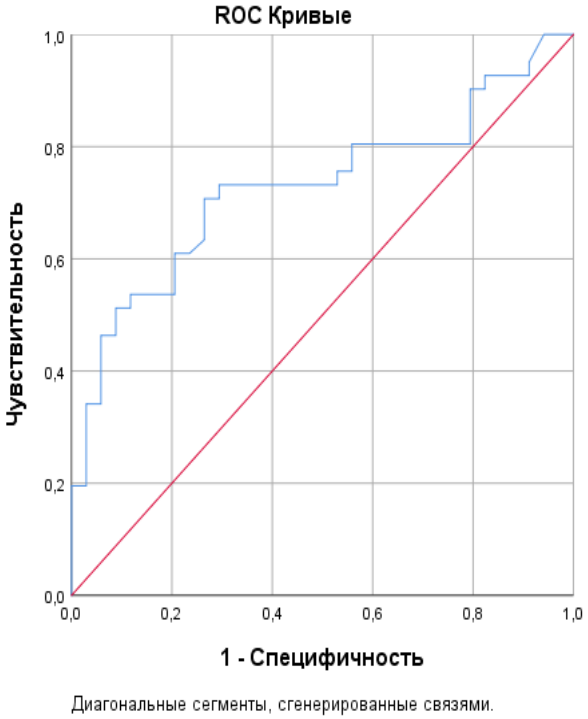


Рисунок 20 – ROC- кривая анти - GP2 IgG антител при определении вероятности эндоскопической активности у детей с БК по шкале SES-CD

Таким образом, по данным нашего исследования для определения клинической и эндоскопической активности БК, наряду с общепринятым критерием повышения концентрации фекального кальпротектина, наиболее информативным маркером является уровень анти-GP2 IgG антител в копрофильтратах. Выявленное снижение медианы концентрации TNFα, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 в копрофильтратах может быть отчасти связано с терапевтическим применением блокаторов фактора некроза опухоли у части обследованных больных, в связи с чем для корректной трактовки выявленных изменений целесообразны дальнейшие углубленные исследования.

5.2. Иммунологические показатели в копрофильтратах при язвенном колите у детей

При исследовании копрофильтратов у пациентов с ЯК с наличием клинической и эндоскопической активности заболевания, аналогично пациентам с БК, отмечено прогнозируемое повышение уровня фекального кальпротектина с 135 до 2130 мкг/г ($p < 0,001$) и с 39 до 1804,5 мкг/г ($p < 0,001$) соответственно. (Таблица 35,36).

Таблица 35 – Концентрации маркеров кишечного воспаления и цитокинов в стадии клинической ремиссии и обострения по шкале PUCAI при ЯК (*n* = 80)

Исследуемый показатель	Клиническая ремиссия ЯК		Клиническое обострение ЯК		*p*	Норма показателя
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$		Me
ФК (мкг/г)	135,0	30,0 – 910,0	2130,0	588,0 – 3425,0	**<0,001**	-
anti-GP2 IgG (Ед/мл)	15,7	12,7 – 20,5	28,8	22,5 – 46,1	**<0,001**	1,99
anti-GP2 IgA (Ед/мл)	149,8	103,2 – 242,6	279,5	167,6 – 611,0	**0,011**	110,0
sIgA (мкг/мл)	676,9	173,8 – 1285,2	1096,3	589,6 – 1946,4	**0,005**	162,1
IL1(пг/мл)	247,0	235,0 – 259,5	272,0	247,0 – 324,0	**0,022**	91,35
IL4(пг/м)	275,7	275,7 – 334,9	334,9	275,7 – 503,6	0,272	48,3
IL6(пг/мл)	333,5	320,0 – 360,5	374,0	347,0 – 400,0	0,074	43,9
IL10(пг/мл)	152,8	107,6 – 217,4	204,8	130,5 – 259,8	0,204	56,4
IL17A (пг/мл)	74,4	49,8 – 87,4	80,0	56,3 – 103,0	0,984	42,8
IL17F (пг/мл)	395,8	318,3 – 395,8	414,1	395,8 -581,0	**0,044**	74,6
IL21(пг/мл)	2880,9	2165,5 – 4141,2	2559,9	2559,9 – 3596,4	0,984	411,6
IL23(пг/мл)	5311,8	4886,4 – 5524,8	5737,8	5311,8 – 6163,2	0,150	213,1
IL33(пг/мл)	407,9	74,1 – 913,1	107,1	41,2 – 374,0	0,176	43,0
TNFα(пг/мл)	71,7	65,3 – 88,7	74,9	68,4 – 88,5	0,757	8,3
IFNγ (пг/мл)	239,3	230,8 – 290,4	264,9	247,8 – 281,9	0,330	58,4

В копрофильтратах пациентов с ЯК с наличием клинической активности согласно шкале PUCAI выявлено статистически значимое повышение уровня антител анти-GP2 IgG ($p < 0,001$) и анти-GP2 IgA ($p = 0,011$) антител, секреторного IgA ($p = 0,005$), ИЛ -1 ($p = 0,022$) и ИЛ 17F ($p = 0,044$) (Таблица 35).

Изменения медиан концентрации прочих исследованных медиаторов статистически незначимы.

При исследовании концентрации цитокинов в зависимости от наличия эндоскопической активности ЯК выявлено статистически значимое повышение уровня анти-GP2 IgG антител ($p < 0,001$), секреторного IgA ($p = 0,004$), и снижение медианы концентрации ИЛ-33 ($p = 0,008$) (Таблица 36).

Факту снижения концентрации в копрофильтратах иммунорегуляторного цитокина ИЛ-33, регулирующего гуморальный ответ и аллергические реакции, на данном этапе исследования не найдено обоснованного объяснения.

Таблица 36 – Сравнение концентрации маркеров кишечного воспаления и цитокинов в стадии эндоскопической ремиссии и обострения при БК (*n*=80)

Исследуемый показатель	**Эндоскопическая ремиссия ЯК**		**Эндоскопическое обострение ЯК**		***p***	**Норма**
	Me	**$Q_1 – Q_3$**	**Me**	**$Q_1 – Q_3$**		**Me**
ФК (мкг/г)	39,0	15,0 – 116,0	1804,5	766,0 – 3215,0	**<0,001**	-
anti-GP2 IgG (Ед/мл)	14,5	12,4 – 18,1	28,6	21,7 – 44,8	**<0,001**	1,99
anti-GP2 IgA (Ед/мл)	150,0	103,2 – 256,2	243,6	127,9 – 575,0	0,072	110,0
sIgA (мкг/мл)	558,4	173,9 – 1157,1	1144,6	589,6 – 1941,2	**0,004**	162,1
IL1(пг/мл)	253,0	247,0 – 291,5	272,0	247,0 – 324,0	0,513	91,35
IL4(пг/м)	334,9	305,3 – 419,3	334,9	275,7 – 419,3	0,977	48,3
IL6(пг/мл)	360,5	347,0 – 387,0	374,0	347,0 – 387,0	0,977	43,9
IL10(пг/мл)	232,3	189,9 – 259,8	204,8	130,5 – 246,4	0,376	56,4
IL17A (пг/мл)	92,9	49,8 – 124,8	80,0	52,3 – 97,0	0,476	42,8
IL17F (пг/мл)	395,8	395,8 – 488,4	414,1	395,8 -497,6	0,513	74,6
IL21(пг/мл)	3078,1	2362,7 – 4162,7	2559,9	2559,9 – 3596,4	0,670	411,6

Продолжение таблицы 36

IL23(пг/мл)	5524,8	5311,8 – 5950,5	5737,8	5311,8 – 6163,2	0,932	213,1
IL33(пг/мл)	744,2	441,6 – 913,1	107,1	41,2 – 374,0	**0,008**	43,0
TNFα(пг/мл)	81,7	71,7 – 92,1	71,6	68,4 – 85,1	0,441	8,3
IFNγ (пг/мл)	290,4	273,4 – 298,9	247,8	247,8 – 281,9	0,107	58,4

При проведении ROC – анализа получены результаты, подтверждающие высокое диагностическое значение показателя анти-GP2 IgG антител: при AUC 0,865 ± 0,046, 0,776-0,955, 95% ДИ, ($p < 0,001$); было вычислено оптимальное пороговое значение для диагностики обострения ЯК, показатель cut-off point составил 19,5 Ед/мл, с Se 82,8%, Sp 81,8%.

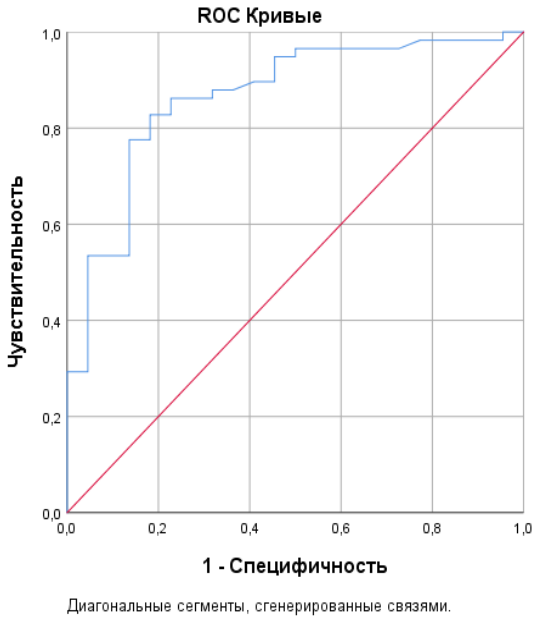


Рисунок 21 – ROC- кривая анти - GP2 IgG антител при определении вероятности эндоскопической активности у детей с ЯК

Таким образом, по данным нашего исследования для определения эндоскопической активности ЯК наряду с фекальным кальпротектином информативным маркером является уровень анти-GP2 IgG антител в копрофильтратах (Рисунок 22). При проведении ROC-анализа для концентрации секреторного IgA получена площадь под кривой AUC 0,700, характеризующая пороговый уровень информативности, в связи с чем расчет диагностического критерия cut-off point не проводился.

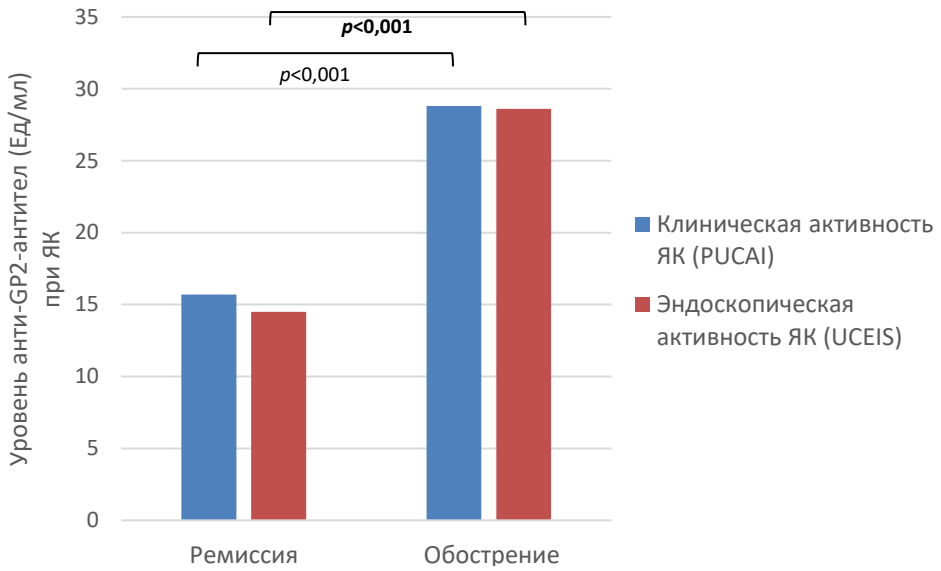


Рисунок 22 – Распределение уровня анти -GP2 антител у пациентов с ЯК в зависимости от клинической и эндоскопической активности заболевания

5.3. Особенности изменения иммунологических маркеров в копрофильтратах

При сравнении исследуемых показателей в копрофильтратах при БК и ЯК подтверждено, что для оценки воспалительной активности и болезни Крона и язвенного колита среди исследуемых иммунологических маркеров в копрофильтратах наиболее информативен уровень анти-GP2 IgG антител (Рисунок 23).

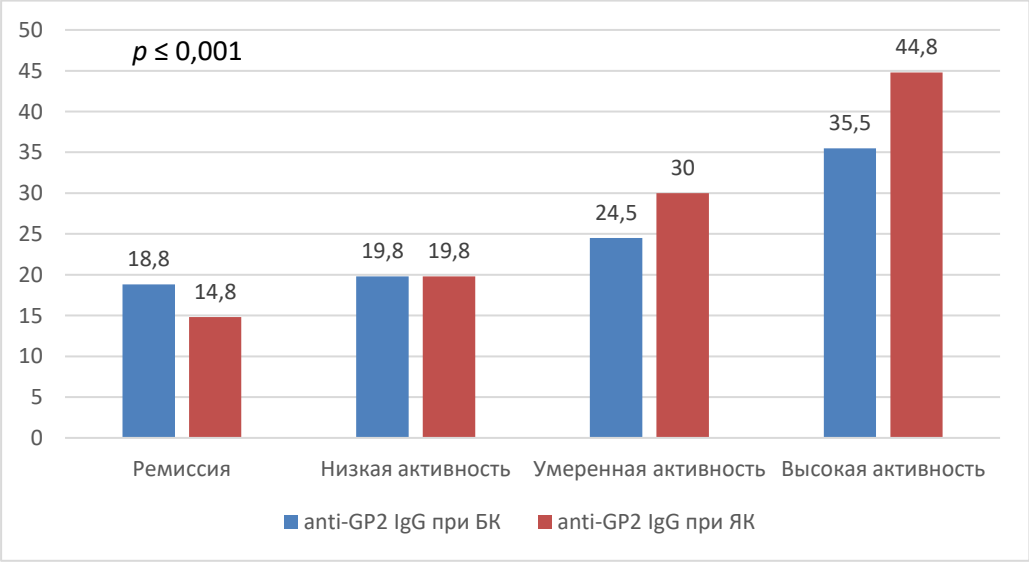


Рисунок 23 – Изменение уровня anti-GP2 IgG антител по мере нарастания эндоскопической активности по шкале SES-CD и UCEIS соответственно

В качестве группы сравнения нами были использованы данные литературы [10, 11] и результаты, полученные из копрофильтратов аналогичным методом у детей без ВЗК в ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия (руководитель лаборатории цитокинов – д.м.н. А.П. Топтыгина).

Следует отметить, что для всех исследуемых медиаторов воспаления их уровень в копрофильтратах как в ремиссии, так и в стадии обострения БК и ЯК статистически значимо превышал уровень данных показателей у детей с отсутствием воспалительных заболеваний кишечника в группе сравнения ($p \leq 0{,}001$), что отражает высокую иммунологическую активность при ВЗК (Рисунок 24, 25).

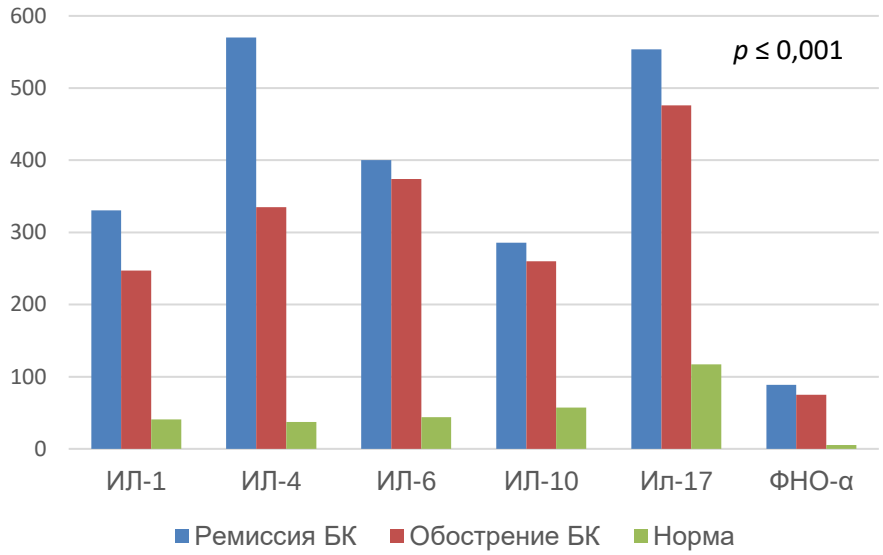


Рисунок 24 – Сравнение концентрации цитокинов в копрофильтратах при болезни Крона

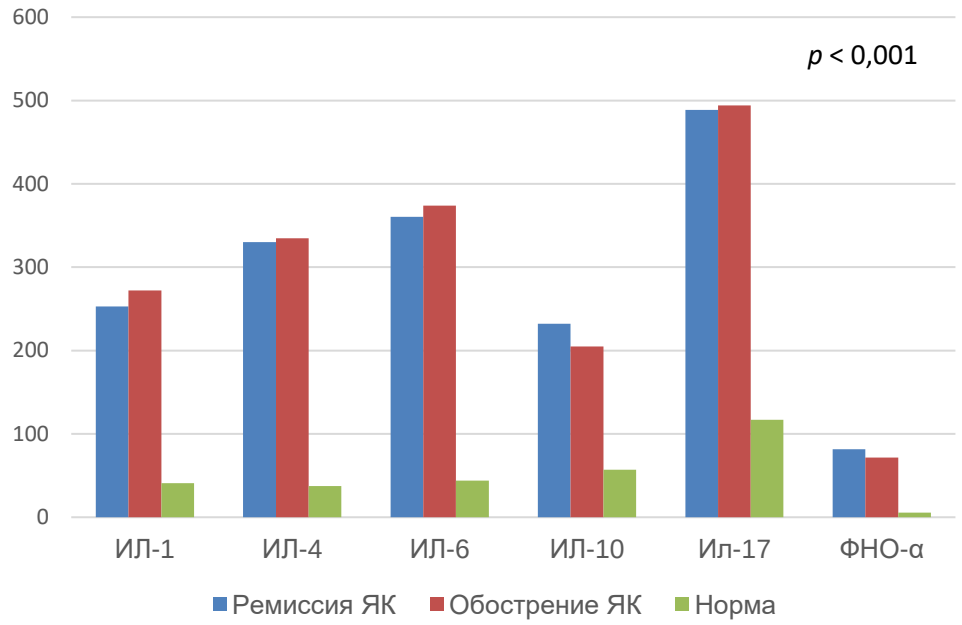


Рисунок 25 – Сравнение концентрации цитокинов в копрофильтратах при язвенном колите

Также при язвенном колите отмечено статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 4, 6, 17) по мере нарастания активности заболевания чего при болезни Крона не отмечалось (Рисунок 24, 25).

Полученные результаты могут иметь значение для понимания патогенеза ВЗК, возможно, для подбора тактики лечения биологическими препаратами, однако требуют дальнейшего углубленного и продолжительного исследования.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

6.1. Клинический случай № 1

Пациент Ю., девочка 12 лет 10 мес., поступила в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей в январе 2019 г. повторно с жалобами на примесь крови в стуле, периодическую боль в животе, повышенную утомляемость, слабость, вялость, эмоциональную лабильность.

Из анамнеза известно, что в течение последнего года у ребенка появился учащенный до 5 раз в сутки стул кашицеобразной консистенции с примесью крови и слизи, эпизоды повышения температуры тела до фебрильных значений, боль в голеностопных суставах, в связи с чем в апреле 2018 года госпитализирована в стационар по месту жительства. В ходе обследования у ребенка верифицирована болезнь Крона тонкой и толстой кишки, воспалительная форма, выраженная степень активности (PCDAI 45 баллов), дебют. Хронический эрозивный гастродуоденит в стадии обострения. Назначена противовоспалительная терапия салицилатами (месалазин) 60 мг/кг/сутки, иммуносупрессивная терапия: преднизолон 1 мг/кг/сутки с постепенным снижением до полной отмены и азатиоприн 2 мг/кг/сутки.

В дальнейшем в связи с жалобами на сохраняющуюся боль в животе, прожилки крови в стуле в ноябре 2018 г. впервые обследована в НМИЦ здоровья детей.

Лабораторно – анемия легкой степени (гемоглобин 106 г/л), лейкоциты в норме (5,4 × 10^9/л), лейкоцитарная формула правильная, тромбоциты 379 × 10^9/л, СОЭ 13 мм/ч, СРБ 8,83 мг/л

13.11.2018 г. проведена илеоколоноскопия – выявлен эрозивно-язвенный илеит, язвенный баугинит, тотальный эрозивно-язвенный колит с преимущественным поражением слепой, сигмовидной и прямой кишок, гипертрофированная кожная складка ануса.

По результату исследований проведена коррекция терапии: назначен будесонид 9 мг в сутки (курс 2 месяца) с последующей постепенной полной

отменой, доза азатиоприна снижена до 1 мг/кг/сутки, доза месалазина увеличена до 75 мг/кг/сутки.

При повторной госпитализации в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей в январе 2019 года по данным лабораторных исследований (Таблица 37):

Таблица 37 – Показатели лабораторного обследования пациента Ю.

	Ед/изм	**Долж.зн.**	**29.01.2019**
HGB	г/л	120 - 155	**114**
WBC	10^9/л	4,5 - 11,5	6,72
RBC	10^12/л	4,1 - 5,1	4,47
HCT	%	36 - 46	36,3
MCV	фл	78 - 96	81,2
MCH	пг	25 - 35	25,5
MCHC	г/л	310 - 370	314
PLT	10^9/л	150 - 440	372
MPV	фл	8,6 -12,1	9,4
PDW	фл	9,6 - 15,3	**9,2**
PCT	%	0,16 - 0,39	0,37
P-LCR	%	15,6 - 39,5	19,1
NEU	10^9/л	1,1 - 5,8	3,71
LYM	10^9/л	1,5 - 6,5	2,08
MON	10^9/л	0,38 - 1,26	0,85
EO	10^9/л	0,1 - 0,6	0,05
BASO	10^9/л	0,04 - 0,2	0,03
NE-SSC	SI	142,8-159,3	155,8
NE-SFL	FI	39,8 -51,0	**55,1**
RET	10^9/л	16,2 - 100	67,5
RET ‰	‰	3,5 - 20	15,1
IG	10^9/л	<0,05	0,04

Продолжение Таблицы 37

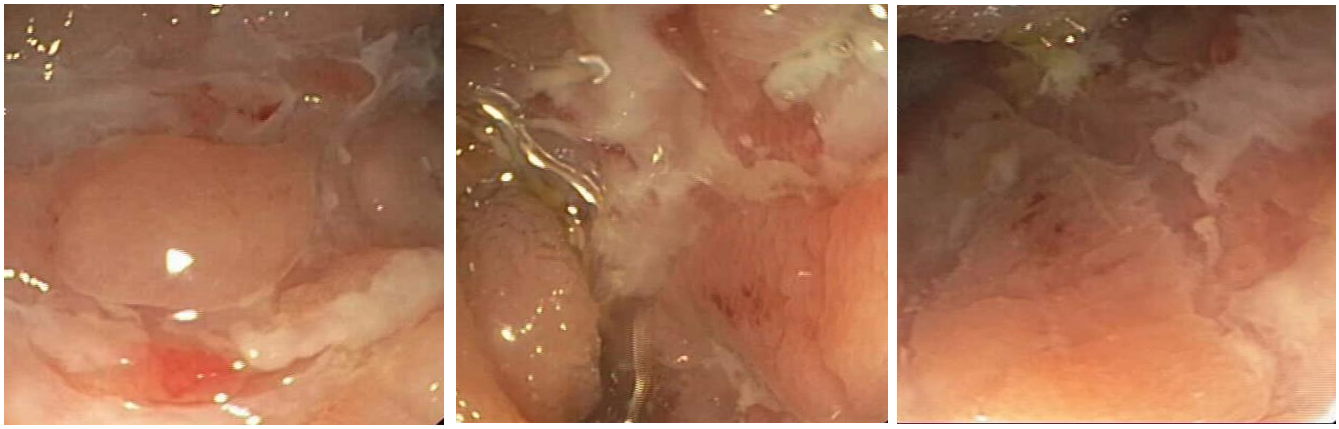
RDW-CV	%	12 - 15	**15,9**
IRF	%	<13,4	**26,2**
LFR	%	>87	73,8
СОЭ	мм/час	2 - 20	**24**
RET-He	пг	28,4 - 36	**28,2**
Ig G	г/л	7,59 - 15,5	11,07
Ig M	г/л	0,35 - 2,39	1,45
Ig A	г/л	0,58 - 3,59	2,3
СРБ	мг/л	<5	**5,49**
Альбумин	г/л	38 - 54	40
Белок общий	г/л	60 - 80	70,16
АСТ	Ед/л	<42	14,2
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7 - 20,5	9,1
Билирубин прямой	мкмоль/л	<5,1	1
Глюкоза	ммоль/л	3,3 - 5,5	4,89
ГГТ	Ед/л	5 - 35	13
ЩФ	Ед/л	60 - 400	83
Трансферрин	мг/дл	130 - 360	321
Ферритин	нг/мл	15 - 300	4,04
Креатинин	мкмоль/л	27 - 62	52
ANA		<1,5	Отрицательный
ASCA		<10	**Положительный**
Фекальный кальпротектин	мкг/г	< 250	**657**

По УЗИ органов брюшной полости 29.01.2019 г. - УЗ признаки диффузных паренхиматозных изменений печени, периваскулярной реакции в печени. Вторичных изменений поджелудочной железы и желчного пузыря. Метеоризм.

МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением (гидро-МРТ) 01.02.2019 г. – отмечаются МР признаки баугинита, терминального илеита, регионарной лимфаденопатии.

Эзофагогастродуоденоскопия 07.02.2019 г. - умеренно выраженный распространенный гастрит, дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс.

Илеоколоноскопия 07.02.2019 г. - дистальный эрозивно-язвенный илеит, язвенный баугинит, эрозивно-язвенный колит (Рисунок 26 А-В).



А **Б** **В**

Рисунок 26 А-В – Изображение пораженных участков тонкого и толстого кишечника у пациентки с БК

Учитывая непрерывно-рецидивирующее течение болезни Крона, неэффективность проводимой ранее терапии, развитие гормонозависимого варианта течения, ребенку назначена генно-инженерная биологическая терапия препаратом адалимумаб по схеме 80 мг - 40 мг и затем 40 мг 1 раз в 2 недели, длительным курсом.

При применении разработанной нами прогностической модели для определения эндоскопической активности процесса у пациентки Ю. получено:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 67{,}34 + 0{,}028 \times X_{ФК} - 0{,}145 \times X_{МСНС} - 2{,}43 \times X_{MPV} \times 100\%,$$

где Р – вероятность эндоскопической активности БК по шкале SES-CD; $X_{ФК}$ – уровень фекального кальпротектина (мкг/г), $X_{МСНС}$ – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л). Пороговое значение функции Р = 0,5.

z = 67,34 + 0,028×*657* – 0,145×*314* – 2,43×9,4 = 154,1, соответственно Р = 1.

Таким образом, значение Р превышало 0,5, что прогнозировало высокий риск эндоскопической активности, что подтверждено результатом проведенной илеоколоноскопии.

6.2. Клинический случай №2

Пациент Д., мальчик, 12 лет 10 мес. с жалобами на учащенный до 4 раз в сутки жидкий стул с прожилками крови, боль в животе, снижение массы тела (минус 6 кг за последние полгода), плохой аппетит впервые поступил в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей в марте 2019 года.

Из анамнеза известно, что за полгода до госпитализации ребенок начал предъявлять жалобы на повышенную слабость и утомляемость, эпизоды подъема температуры тела до фебрильных значений.

В январе 2019 года обследован в стационаре по месту жительства: в анализах крови лейкоцитоз до 12,0 × 10^9/л, левый сдвиг, тромбоцитоз до 590 × 10^9/л, ускорение СОЭ до 47 мм/ч, повышение СРБ до 24 мг/л. Проведена илеоколоноскопия - выявлен тотальный эрозивный колит, катаральный илеит. По результату обследований заподозрено течение ВЗК, в связи с чем назначена местная противовоспалительная терапия салицилатами. Для дальнейшего обследования, верификации диагноза и подбора направлен в НМИЦ здоровья детей.

В марте 2019 года проведено обследование в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей.

УЗИ органов брюшной полости 22.03.2019 г. - УЗ-признаки вторичных изменений поджелудочной железы, мезаденита.

Эзофагогастродуоденоскопия 25.03.2019 г. - поверхностный антральный гастрит, H. Pylori – отрицательный экспресс-тест.

Результаты лабораторных исследований при поступлении представлены далее в Таблице 38.

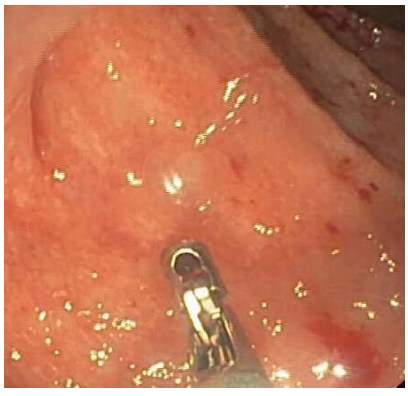
Таблица 38 – Показатели лабораторного обследования пациента Д.

	Ед/изм	**Долж.зн.**	**22.03.19**
HGB	г/л	120 - 160	123
WBC	10^9/л	4,5 - 11,5	**11,91**
RBC	10^12/л	4,5 - 5,3	4,25
HCT	%	37 - 49	38
MCV	фл	78 - 100	89,4
MCH	пг	25 - 35	28,9
MCHC	г/л	310 - 370	324
PLT	10^9/л	150 - 440	**758**
MPV	фл	8,6-12,1	**8,4**
PDW	фл	9,6 – 15,3	**8,5**
PCT	%	0,16 – 0,39	**0,63**
P-LCR	%	15,6–39,5	**11,4**
NEU	10^9/л	1,1 - 5,8	**6,71**
LYM	10^9/л	1,5 - 6,5	3,56
MON	10^9/л	0,38 - 1,26	0,87
EO	10^9/л	0,1 - 0,6	0,65
BAS	10^9/л	0,04 - 0,2	0,12
NE-SSC	SI	142,8 -159,3	158,6
NE-SFL	FI	39,8-51,0	**60,6**
RET	10^9/л	16,2 - 100	88
RET ‰	‰	3,5 - 20	20,7
IG	10^9/л	<0,05	**0,13**
RDW-CV	%	12 - 15	**15,2**
IRF	%	<13,4	**24,1**
LFR	%	>87	75,9
СОЭ	мм/час	2 - 20	**33**
RET-He	пг	28,4 - 36	33,6
Ig G	г/л	7,59 - 15,5	**21,55**
Ig M	г/л	0,35 - 2,39	0,75

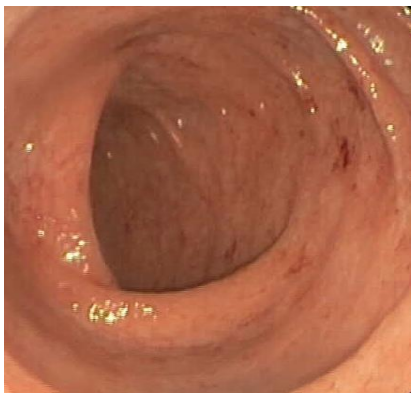
Продолжение Таблицы 38

Ig A	г/л	0,58 - 3,59	1,37
АЛТ	Ед/л	<40	**89,6**
АСТ	Ед/л	<42	**82,5**
СРБ	мг/л	<5	1,47
Альбумин	г/л	38 - 54	**34,9**
Белок общий	г/л	60 - 80	78,88
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7 - 20,5	19,6
Билирубин прямой	мкмоль/л	<5,1	2,93
Глюкоза	ммоль/л	3,3 - 5,5	4,02
ГГТ	Ед/л	5 - 35	59,4
ЩФ	Ед/л	60 - 500	198
Трансферрин	мг/дл	130 - 360	234
Ферритин	нг/мл	15 - 300	19,27
Креатинин	мкмоль/л	27 - 62	38
ANCA		<10	**Положительный**
ASCA		<10	Отрицательный
ФК	мкг/г	< 250	**2350,00**

По илеоколоноскопии 27.03.2019 г. - тотальный эрозивный колит с микроабсцедированием и точечными внутрислизистыми кровоизлияниями (Рисунок 27 А-Б).



А



Б

Рисунок 27 А-Б – Изображение пораженных участков толстого кишечника у пациента с ЯК

По данным проведенного обследования верифицирован «Язвенный колит, тотальный, низкая клиническая активность (PUCAI 25 баллов), непрерывно-рецидивирующее течение. Хронический поверхностный антральный гастрит, H. pylori не ассоциированный, обострение. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Реактивный лимфаденит. Реактивный гепатит».

Начата терапия: преднизолон из расчета 1 мг/кг/сутки и азатиоприн - 1 мг/кг/сутки, базисная противовоспалительная терапия месалазином продолжена в дозе 60 мг/кг/сутки. Также проведен курс терапии метронидазолом с деконтаминационной целью.

В контрольных анализах крови от 28.03.2019 г.: в клиническом анализе крови гемоглобин 119 г/л, лейкоциты и нейтрофилы нормализовались (9,68 × 10^9/л и 5,38 × 10^9/л соответственно), СОЭ снизилась до 23 мм/ч, сохраняется тромбоцитоз (643 × 10^9/л).

В б/х анализе крови на фоне проводимой терапии АЛТ 89,6 → 20,2 Ед/л, АСТ 82,5 → 22,1 Ед/л, ГГТ 59,4 → 37,8 Ед/л, СРБ - отрицательно, сохраняется умеренная иммунологическая активность.

Клинически отмечалась положительная динамика в виде купирования явлений гемоколита и улучшения общего самочувствия пациента.

Таким образом, у пациента с обострением язвенного колита по данным лабораторных исследований отмечались изменения в виде лейкоцитоза, ускорения СОЭ, тромбоцитоза с изменением морфологической структуры тромбоцита (выявлено снижение или пограничное значение исследуемых тромбоцитарных индексов). Также обращало на себя внимание резкое повышение уровня фекального кальпротектина, что коррелировало с эндоскопической картиной (тотальный эрозивный колит). Выявленные лабораторные изменения характерны для воспалительного процесса.

При применении разработанной в ходе исследования математической модели для прогнозирования эндоскопической активности процесса получено:

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

$$\mathbf{z = 11{,}29 + 0{,}039 \times X_{ФК} - 0{,}588 \times X_{P\text{-}LCR} \times 100\%,}$$

где P – вероятность эндоскопической активности заболевания, оцененной по шкале UCEIS; $X_{ФК}$ – уровень фекального кальпротектина (мкг/г), $X_{P\text{-}LCR}$ – коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR, %). Пороговое значение функции P составляло 0,5. z =11,29 + 0,039×*2350* – 0,588×*11,4* = 96,24, соответственно P = 1.

Таким образом, значение P превышало 0,5, что прогнозировало высокий риск эндоскопической активности, что подтверждено результатом проведенной илеоколоноскопии.

6.3. Клинический случай №3

Пациент А., 5 лет 9 мес., поступил в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ в июле 2018 г. повторно с жалобами на редкую боль в животе.

Из анамнеза известно, что жалобы на жидкий стул с прожилками крови и слизи до 5-6 раз в сутки появились в возрасте 3 лет. Амбулаторно в клиническом анализе крови - анемия средней степени (гемоглобин 84 г/л). Ребенок направлен на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей. При обследовании: гемоглобин снижен до 81 г/л, тромбоциты повышены до 721 × 10^9/л, лейкоциты 13,9 × 10^9/л, СОЭ 14 мм/ч. Исключены кишечные инфекции ПЦР методом в кале. Получил курс антибактериальной терапии без эффекта.

Проведена илеоколоноскопия – выявлен терминальный илеит, эрозивный колит.

По эзофагогастродуоденоскопии - острый эрозивный гастрит, острый эрозивно-язвенный дуоденит.

Диагностирована Болезнь Крона, высокой степени активности, с поражением верхних отделов ЖКТ и толстой кишки. Назначена гормональная терапия (метилпреднизолон 1 мг/кг с постепенным снижением дозы до поддерживающей – 2,5 мг в сутки), азатиоприн 1 мг/кг/сутки.

При попытке полной отмены стероидов отмечалось ухудшение состояния в виде боли в животе, примеси крови в стуле. По данным повторной илеоколоноскопии - левосторонний эрозивный колит. ЭГДС - эндоскопическая картина осмотренных отделов соответствует варианту нормы.

Учитывая непрерывно-рецидивирующее течение, гормональную зависимость, умеренную воспалительную активность, наличие эрозивного поражения толстой кишки, пациенту в возрасте 4 лет назначена генно-инженерная биологическая терапия химерными моноклональными антителами инфликсимаб из расчета 5 мг/кг на введение по схеме 0-2-6 недель в комбинации с азатиоприном. На третье введение инфликсимаба развилась аллергическая реакция, в связи с чем проведена коррекция антицитокиновой терапии: смена инфликсимаба на адалимумаб. Первое введение адалимумаба проведено в дозе 40 мг, последующие по 20 мг каждые 2 недели. Азатиоприн, метилпреднизолон – отменены.

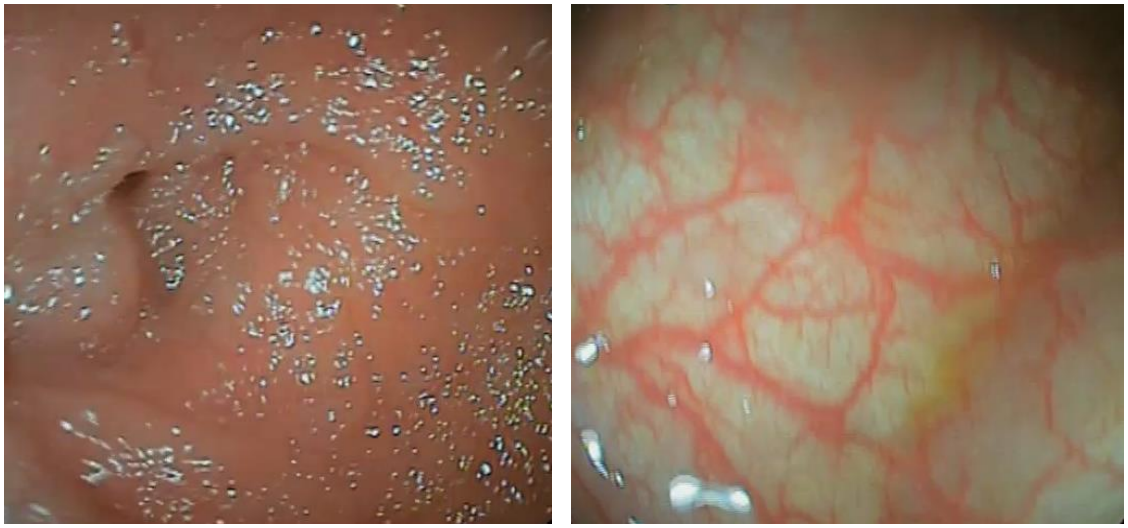
На фоне лечения достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия болезни Крона.

При повторном катамнестическом обследовании в августе 2018 г. в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России:

УЗИ органов брюшной полости - УЗ признаки диффузных паренхиматозных изменений печени, периваскулярной реакции в печени, умеренной спленомегалии, вторичных изменений поджелудочной железы и желчного пузыря, косвенные УЗ-признаки гастродуоденита.

Эзофагогастродуоденоскопия 01.08.2018 г. - антральный поверхностный гастрит, тест на H.pylori – отрицательный.

Илеоколоноскопия 01.08.2018 г. - катаральный ограниченный умеренно выраженный проктит, мелкие внутрислизистые кровоизлияния в терминальном отделе подвздошной кишки (Рисунок 28 А-Б).



А **Б**

Рисунок 28 А-Б – Изображение осмотренных участков тонкого и толстого кишечника у пациента с БК в стадии медикаментозной ремиссии

Результаты лабораторных исследований при поступлении представлены далее в Таблице 39.

Таблица 39 – Показатели лабораторного обследования пациента А.

	Ед/изм	**Долж.зн.**	**31.07.18**
HGB	г/л	115 - 140	121
RBC	10^12/л	3,9 - 5,3	4,38
HCT	%	34 - 40	36,6
MCV	фл	77 - 87	83,6
MCH	пг	24 - 30	27,6
MCHC	г/л	310 - 370	331
RDW-CV	%	12 - 15	12,8
WBC	10^9/л	5,8 - 13,6	12,68
LYM	10^9/л	2 - 8	5,3
MON	10^9/л	0,38 - 1,26	0,81
NEU	10^9/л	1,1 - 5,8	6,36
EO	10^9/л	0,1 - 0,6	0,15
BAS	10^9/л	0,05 - 0,2	0,06
NE-SSC	SI	142,8 -159,3	154,3

Продолжение Таблицы 39

NE-SFL	FI	39,8-51,0	50,4
PLT	10^9/л	150 - 580	438
MPV	фл	8,6-12,1	9,4
PDW	фл	9,6 – 15,3	10,3
PCT	%	0,16 – 0,39	0,4
P-LCR	%	15,6–39,5	20
RET	10^9/л	16,2 - 100	63,1
LFR	%	>87	83,4
IRF	%	<13,4	16,6
IG	10^9/л	<0,05	0,04
СОЭ	мм/час	2 - 20	21
RET-He	пг	28,4 - 36	32,5
RET ‰	‰	3,5 - 20	14,4
RET	10^9/л	16,2 - 100	63,1
АЛТ	Ед/л	<40	10
АСТ	Ед/л	<42	29,9
Альбумин	г/л	38 - 54	41,4
Белок общий	г/л	60 - 80	78,73
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7 - 20,5	5,1
Билирубин прямой	мкмоль/л	<5,1	1,81
ГГТ	Ед/л	5 - 35	8,4
ЩФ	Ед/л	60 - 400	220
Глюкоза	ммоль/л	3,3 - 5,5	4,48
Креатинин	мкмоль/л	27 - 62	30
Ig G	г/л	5,04 - 14,65	10,66
Ig M	г/л	0,24 - 2,1	1,6
Ig A	г/л	0,27 - 1,95	4,81
СРБ	мг/л	<5	1,31
Трансферрин	мг/дл	130 - 360	313
Ферритин	нг/мл	12 - 60	14,12
ФК	мкг/г	< 250	85

По результату проведенного обследования подтверждена клинико-лабораторная ремиссия основного заболевания. Генно-инженерную терапию адалимумабом рекомендовано продолжить по схеме 40 мг 1 раз в 14 дней, длительно для поддержания ремиссии заболевания.

При применении разработанной нами прогностической модели для определения эндоскопической активности процесса у пациента А. получено:

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z})}$$

$$\mathbf{z = 67{,}34 + 0{,}028 \times X_{ФК} - 0{,}145 \times X_{МСНС} - 2{,}43 \times X_{MPV} \times 100\%,}$$

где P – вероятность эндоскопической активности БК по шкале SES-CD; $X_{ФК}$ – уровень фекального кальпротектина (мкг/г), $X_{МСНС}$ – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л). Пороговое значение функции P = 0,5.

z = 67,34 + 0,028×85 – 0,145×*331* – 2,43×9,4 = - 1,117, соответственно P = 0,25.

Таким образом, рассчитанное значение P не превышало пороговое значение 0,5, на основании чего можно прогнозировать отсутствие эндоскопической активности у пациента, что подтверждено результатами проведенной илеоколоноскопии.

6.4. Клинический случай №4

Пациент М., мальчик, 5 лет, повторно поступил в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей в октябре 2019 года с жалобой на неоформленный стул.

Из анамнеза известно, что в возрасте 3 лет 7 мес. у пациента появился жидкий стул с примесью крови и слизи. В возрасте 3 лет 10 мес. обследован по месту жительства: лабораторно – фекальный кальпротектин 1280 мкг/г, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты 147 × 10^9/л, лейкоциты 11,4 × 10^9/л, СОЭ 16 мм/час, инструментально (проведена илеоколоноскопия) - слизистая подвздошной кишки розовая с лимфофолликулярной гиперплазией, рельеф типичный, складки эластичные. Слизистая толстой кишки на всем протяжении розовая, со смазанным сосудистым рисунком, эластичными складками, множественными

интрамуральными геморрагиями с внутрипросветным диапедезом и единичными точечными криптабсцессами в левых и правых отделах

На основании проведенного обследования верифицирован дебют язвенного колита. Назначена базисная противовоспалительная терапия месалазином. На фоне лечения – без эффекта в связи с чем начата комбинированная иммуносупрессивная терапия (метилпреднизолон 1 мг/кг/сутки и азатиоприн 1 мг/кг/сутки).

В возрасте 4 лет 6 мес. ребенок впервые обследован в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей с жалобами на учащенный кашицеобразный стул до 4-7 раз в сутки, с примесью слизи и крови. Лабораторно фекальный кальпротектин 3300 мкг/г. Проведена илеоколоноскопия, по результат которой визуализирован распространенный афтозный колит, сигмоидит, проктит. Контактная кровоточивость слизистой оболочки.

Учитывая развитие гормонозависимого течения заболевания, ребенку начата антицитокиновая терапия моноклональными антителами к ФНО-α – инфликсимаб в дозе 5 мг/кг по схеме 0-2-6 недель, далее 1 раз в 8 недель. Прием азатиоприна продолжен из расчета 1,5 мг/кг/сутки. Стероиды постепенно отменены.

Госпитализирован повторно спустя полгода от начала генно-инженерной биологической терапии для оценки ее эффективности. По результату проведенного обследования:

УЗИ органов брюшной полости 16.10.2018 г. - УЗ признаки диффузных паренхиматозных изменений печени, вторичных изменений поджелудочной железы и желчного пузыря, косвенные УЗ-признаки гастродуоденита.

Результаты лабораторных исследований при поступлении представлены ниже в Таблице 40.

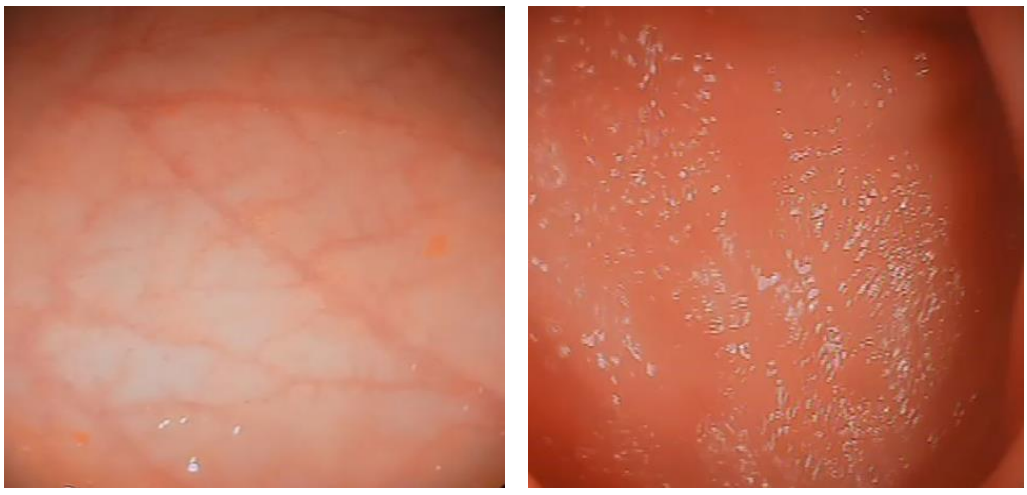
Таблица 40 – Показатели лабораторного обследования пациента М.

	Ед/изм	**Долж.зн.**	**15.10.18**
HGB	г/л	115 - 140	127
RBC	10^12/л	3,9 - 5,3	6,24
HCT	%	34 - 40	43,2
MCV	фл	77 - 87	**69,2**
MCH	пг	24 - 30	**20,4**
MCHC	г/л	310 - 370	**294**
RDW-CV	%	12 - 15	**23,3**
WBC	10^9/л	5,8 - 13,6	**4,66**
LYM	10^9/л	2 - 8	1,92
MON	10^9/л	0,38 - 1,26	0,64
NEU	10^9/л	1,1 - 5,8	1,67
EO	10^9/л	0,1 - 0,6	0,38
BAS	10^9/л	0,05 - 0,2	0,05
NE-SSC	SI	142,8 - 159,3	147,5
NE-SFL	FI	39,8-51,0	50,6
PLT	10^9/л	150 - 580	213
MPV	8,6-12,1	8,6-12,1	11,2
PDW	9,6 – 15,3	9,6 – 15,3	14,8
PCT	0,16 – 0,39	0,16 – 0,39	0,18
P-LCR	15,6–39,5	15,6–39,5	36,8
IG	10^9/л	<0,05	0,01
СОЭ	мм/час	2 - 20	11
RET	10^9/л	16,2 - 100	37,9
RET ‰	‰	3,5 - 20	7
LFR	%	>87	**89,3**
IRF	%	<13,4	10,7
RET-He	пг	28,4 - 36	29,2
АЛТ	Ед/л	<40	11,7
АСТ	Ед/л	<42	31,6

Продолжение таблицы 40

Альбумин	г/л	38 - 54	40,9
Белок общий	г/л	60 - 80	71,06
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7 - 20,5	5,1
Билирубин прямой	мкмоль/л	<5,1	0,48
ГГТ	Ед/л	5 - 35	7
ЩФ	Ед/л	60 - 400	138
Глюкоза	ммоль/л	3,3 - 5,5	4,61
Креатинин	мкмоль/л	27 - 62	33
Fe	мкмоль/л	9 - 21,5	7
Ig G	г/л	5,04 - 14,65	12,69
Ig M	г/л	0,24 - 2,1	1,45
Ig A	г/л	0,27 - 1,95	1,39
СРБ	мг/л	<5	<1.00
Трансферрин	мг/дл	130 - 360	327
Ферритин	нг/мл	12 - 60	6,8
Фекальный кальпротектин	мкг/г	< 250	242

Илеоколоноскопия 20.10.2018 г. – катаральный проктит (Рисунок 29 А-Б).



А **Б**

Рисунок 29 А-Б – Изображение толстого кишечника у пациента с ЯК в стадии ремиссии

На основании проведенного обследования у ребенка диагностирована медикаментозная ремиссия язвенного колита, а также латентный дефицит железа.

С целью поддержания ремиссии заболевания продолжена генно-инженерная биологическая терапия инфликсимабом из расчета 5 мг/кг на введение с интервалом 1 раз в 8 недель. Также проведена коррекция дефицита железа (однократная в/в инфузия железа карбоксимальтозата).

При применении разработанной в ходе исследования математической модели для прогнозирования эндоскопической активности процесса получено:

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

$$\mathbf{z = 11{,}29 + 0{,}039 \times X_{ФК} - 0{,}588 \times X_{P\text{-}LCR} \times 100\%},$$

где P – вероятность эндоскопической активности заболевания, оцененной по шкале UCEIS; $X_{ФК}$ – уровень фекального кальпротектина (мкг/г), $X_{P\text{-}LCR}$ – коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR, %). Пороговое значение функции P составляло 0,5.

z =11,29 + 0,039×*242*– 0,588×*36,8* = -0,91, соответственно P = 0,29.

Рассчитанное значение P не превышало пороговое значение 0,5, на основании чего можно прогнозировать отсутствие эндоскопической активности у пациента, что было подтверждено проведенной илеоколоноскопией.

Таким образом, разработанные нами на основании неинвазивных маркеров прогностические модели могут быть информативны для отбора пациентов, нуждающихся в проведении эндоскопического исследования, в том числе у пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности воспалительного заболевания кишечника.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам корреляционного анализа между индексами клинической и эндоскопической активности как при БК, так и при ЯК выявлена положительная взаимосвязь умеренной силы (ρ Спирмена 0,658, $p < 0,001$; ρ Спирмена 0,660, $p < 0,001$ соответственно). Это статистически значимые изменения, однако степень их тесноты недостаточна, в связи с чем необходим поиск дополнительных маркеров, с помощью которых можно неинвазивно оценивать активность воспалительного процесса при ВЗК.

7.1. Эритроцитарные показатели у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Анемия является наиболее частым осложнением и внекишечным проявлением ВЗК [35, 80, 95, 109].

Этиология анемии при ВЗК как правило мультифакторная. Наиболее частыми причинами считают дефицит железа и хронический воспалительный процесс на фоне течения основного заболевания. Также к анемии может приводить дефицит других микронутриентов (например, фолиевой кислоты, витамина В12), гемолиз и миелосупрессивное действие получаемых препаратов [50].

Дефицит железа у детей с ВЗК может быть обусловлен недостаточным поступлением железа с пищей и его неадекватной абсорбцией на фоне воспалительного процесса в кишечнике, а также хронической кровопотерей и воспалительной блокадой утилизации железа [50]. Все эти патогенетические процессы наиболее ярко выражены при высокой активности ВЗК. Это дает основание считать, что анемия любой этиологии и патогенеза может быть маркером воспалительной активности заболевания.

По сведениям различных исследований распространенность анемии колеблется в пределах от 44 до 78% при верификации диагноза ВЗК [27, 55, 134]. В дебюте заболевания у 58% пациентов анемия была обусловлена исключительно дефицитом железа [96], и в течение первых двух лет лечения сохранялась

в 33-68% [47] и 32-42% [134] процентах случаев соответственно, даже несмотря на клиническую ремиссию заболевания.

Стоит отметить, что у детей с ВЗК анемия больше распространена по сравнению со взрослыми [49, 108]. Соответственно вопрос своевременной диагностики анемии является крайне актуальным.

По данным нашего исследования распространенность анемии среди пациентов с ВЗК составила 18,5% и 20,3 % при БК и ЯК соответственно.

Для диагностики анемического синдрома наиболее часто используют исследование клинического анализа крови с определением следующих эритроцитарных показателей: MCV, MCHC, RDW, RET. Для пациентов с истинным дефицитом железа характерна гипохромия и микроцитоз (снижение уровня MCV и MCHC), также характерной чертой железодефицитного эритропоэза является выраженный анизоцитоз эритроцитов [13].

Низкое количество ретикулоцитов отражает снижение активности эритропоэза, которое встречается как при дефиците железа, так и при длительном воспалении (АХЗ), а также других нарушениях костномозгового кроветворения. Среди причин появления активной ретикулоцитарной реакции наряду с разрушением эритроцитов (гемолитические синдромы) и лекарственными воздействиями (эффективная терапия дефицитных анемий), значительную роль играет реакция раздражения кроветворения вследствие кровопотери [50].

По данным нашего исследования у пациентов с БК по мере нарастания воспалительной активности зарегистрировано статистически значимое снижение таких эритроцитарных индексов, как MCV, MCH, MCHC, на фоне увеличения показателя анизоцитоза ($p < 0,05$). При этом ретикулоцитарная реакция была умеренной и не нарастала по мере увеличения индекса клинической и эндоскопической активности БК ($p > 0,05$).

На основании полученных данных можно предположить, что при БК ведущую роль в развитии анемии играет дефицит биодоступного железа, причиной которого может быть как истинный его дефицит, так и воспалительная блокада утилизации.

Картина распределения эритроцитарных показателей у пациентов с ЯК отличается от результатов у пациентов с БК.

По мере нарастания клинической активности ЯК отмечаются умеренные признаки гипохромии эритроцитов, которые становятся выраженными только при высокой активности процесса. Одновременно у детей с высокой активностью отмечается отчетливая ретикулоцитарная реакция в виде повышения относительного и абсолютного уровня ретикулоцитов при высокой клинической активности и повышения доли молодых (незрелых) ретикулоцитов при высокой эндоскопической активности. Такая гематологическая картина дает возможность предположить, что при высокой активности ЯК наряду с возможным как абсолютным, так и функциональным дефицитом, в развитие анемии вносит вклад кровопотеря.

В последние годы в мировой литературе в исследованиях часто упоминается такой показатель как эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) в качестве эффективного и доступного метода оценки дефицита железа в организме, который в меньшей степени подвержен влиянию воспалительного процесса в организме в сравнении с ферритином [46, 50, 124].

В исследовании Urrechaga E. и соавт. (2019) проведена оценка информативности показателя RET-He у пациентов с ВЗК, в котором подтверждено, что эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах с оптимальным пороговым значением 30,0 пг (AUC 0,858, 95%; ДИ 0,816-0,952; Se 76,8%, Sp 99,8%), может быть успешно использован в качестве маркера дефицита железа [124].

По результатам нашего исследования у пациентов с БК отмечалось статистически значимое ($p_{К\text{-}У} < 0{,}001$) снижение уровня RET-He при нарастании клинической и эндоскопической активности заболевания, преимущественно при сравнении пациентов в стадии ремиссии и низкой активности с высокой степенью активности.

По мере нарастания активности ЯК отмечалась отчетливая тенденция к снижению уровня RET-He, статистически значимая при умеренной и высокой

клинической активности заболевания. При высокой эндоскопической активности тенденция не была статистически достоверной ($p_{К-У} = 0,050$).

По данным нашего исследования мы считаем, что показатель RET-He информативен для оценки степени активности ВЗК у детей, особенно в отношении активности БК.

При БК значение оптимального разделяющего показателя RET-He для оценки активности заболевания составило 31,4 пг (AUC 0,746 ± 0,068; 95%, ДИ 0,614-0,879; Se 72,7%, Sp 78,9%).

При проведении ROC-анализа специфичность более 93-95% получена для следующих лабораторных показателей: средний объема эритроцита – 77,5 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 23,5 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах – 313 г/л, для показателя анизоцитоза эритроцитов 16,6% при БК. Для оценки эндоскопической активности при ЯК cut-off составили: для показателя анизоцитоза эритроцитов 18,6%, для показателя содержания гемоглобина в ретикулоците – 26,8 пг, для фракции незрелых ретикулоцитов – 19,3%.

Соответственно снижение MCV, MCH, MCHC в сочетании с нарастанием RDW относительно приведенных пороговых значений с включением в анализируемый комплекс ретикулоцитарных показателей (RET-He для БК и IRF для ЯК) свидетельствует об эндоскопической активности заболевания с вероятностью более 90%.

7.2. Тромбоцитарные показатели у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Диагностическое значение изменения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов при различных заболеваниях, вовлекающих иммунные реакции в организме, широко обсуждается в литературе. Выявлен ряд механизмов, приводящих к достаточно быстрому появлению тромбоцитоза и нарушениям структуры созревающих тромбоцитов при воспалительных процессах [86, 126, 127, 140].

Однако вопрос порогового значения для определения реактивного тромбоцитоза по – прежнему остается спорным. Чаще всего в качестве верхней границы нормы используется число тромбоцитов 450 × 10^9/л, однако высказываются мнения о более низких порогах в 400 × 10^9/л или даже ниже, что отражает расхождения во взглядах на нормальный уровень числа тромбоцитов [53, 127]. Чаще всего реактивным тромбоцитозом считается уровень более 450 × 10^9/л [127], и мы также считаем наиболее корректным использовать это значение как пороговое для значимых воспалительных реакций.

В нашем исследовании при анализе общей динамики количества тромбоцитов у детей с ВЗК мы получили ожидаемую картину повышения медианы и межквартильного интервала по мере нарастания клинической и эндоскопической активности БК и ЯК. Такие изменения на настоящий момент хорошо известны, и многие исследователи разделяют мнение об информативности тромбоцитоза для оценки течения активности ВЗК [29, 90, 127, 137], а также для ответа на терапию, в том числе генно-инженерными ингибиторами фактора некроза опухоли [103].

С клинической точки зрения диагностика факта обострения и/или высокой активности успешно проводится с помощью известных валидированных шкал – PCDAI при БК и PUCAI при ЯК. Значительно более сложную задачу представляет оценка минимальной активности заболевания и диагностика достижения эндоскопической ремиссии. От точного решения этих вопросов зависит объем проводимых обследований и подход к лечению.

Поэтому при проведении ROC-анализа наряду с оптимальных cut-off point мы сделали акцент на поиск критериев, позволяющих прогнозировать наличие эндоскопической активности с высокой достоверностью. Так у больных БК для числа тромбоцитов получен показатель cut-off point 350 × 10^9/л с чувствительностью 77% и специфичностью 69%, у больных ЯК - показатель cut-off point 340 × 10^9/л с чувствительностью 63% и специфичностью 67%. С нашей точки зрения, для оптимизации диагностики наиболее важно минимизировать ложноположительные результаты. Поэтому в качестве диагностически значимых порогов в процессе ROC-анализа мы также оценили показатели, обеспечивающие

максимальную специфичность диагностики эндоскопической активности. Такие пороговые значения для числа тромбоцитов у наших пациентов составили 459×10^9/л для БК и 390×10^9/л для ЯК.

В отношении диагностической значимости таких тромбоцитарных индексов как MPV, PDW и P-LCR выказываются различные точки зрения. В качестве наиболее информативного теста чаще всего называется MPV, для которого отмечено снижение при ВЗК [29, 53, 66, 115, 140], а также показана обратно-пропорциональная связь с концентрацией СРБ и показателем СОЭ [29, 140]. Также обнаружена корреляция MPV, PCT и PDW с маркерами железодефицитных состояний при ВЗК, но при этом авторы не обнаружили корреляций тромбоцитарных индексов ни с уровнем С-реактивного белка, ни с клиническими индексами активности болезни БК и ЯК [126]. В другой когорте больных показано отсутствие корреляции MPV с СРБ, СОЭ и числом лейкоцитов, но отмечена отрицательная корреляция с эндоскопическим индексом активности. Высказано мнение о том, что весь комплекс тромбоцитарных показателей (PDW, PCT, MPV) может служить дополнительными маркерами контроля ВЗК, при этом результаты мультивариантного анализа в качестве наиболее значимого выделяют показатель PDW [90].

У больных ВЗК детского возраста описано повышение числа тромбоцитов, но не у всех детей, и выводов о высокой диагностической значимости этого показателя многие авторы не делают [16, 114]. В противоположность этой точке зрения в опубликованном в 2017 году мета-анализе приведены данные о 6 публикациях, в которых при проведении ROC-анализа для числа тромбоцитов получена обобщенная площадь под кривой 0,790, однако тромбоцитарные индексы при этом не анализировались [53]. Мы предполагаем, что различия в выводах наиболее вероятно связаны с различиями в когортах наблюдавшихся пациентов, а также сроках обследования и различных схемах терапии.

При анализе тромбоцитарных показателей клинического анализа крови у обследованных нами детей с ВЗК обнаружен ряд закономерностей. Наиболее важным явилось повышение числа тромбоцитов по мере нарастания индексов как

клинической, так и эндоскопической активности БК и ЯК. Отмечено также снижение MPV, PDW P-LCR по мере нарастания клинической активности заболеваний, более выраженное у детей с ЯК. Обнаруженные изменения медиан и межквартильных интервалов изучаемых показателей подтверждены корреляционным анализом: выявлена статистически значимая достоверная положительная корреляция числа тромбоцитов и отрицательная корреляция тромбоцитарных индексов MPV, PDW, P-LCR с индексами клинической и эндоскопической активности у детей с БК и ЯК. Наиболее заметная корреляционная связь (ρ Спирмена 0,537, $p < 0{,}001$) обнаружена между эндоскопической активностью и числом тромбоцитов у детей с БК.

При проведении ROC-анализа нами подтверждена диагностическая ценность числа тромбоцитов и тромбоцитарных индексов для определения эндоскопической активности БК и ЯК у детей. Специфичность 99% получена для числа тромбоцитов 459 × 10^9/л и 390 × 10^9/л, среднего объема тромбоцита MPV 7,8 фл и 9,25 фл, показателя анизоцитоза тромбоцитов PDW 7,25 фл и 9,85 фл, фракции крупных тромбоцитов P-LCR 15,2% и 17,5% для БК и ЯК соответственно. Оценка значения PDW и P-LCR затруднена в связи с отсутствием точно установленных диапазонов нормы для этих показателей. Для взрослых людей референсные интервалы частично разработаны и обсуждаются в литературе [14], для детей их нормы еще не определены. Стоит отметить, что пороговый показатель P-LCR 17,5%, характеризующий наличие эндоскопической активности ЯК у наших пациентов, хорошо согласуется с предлагаемой несколькими авторами нижней границей нормы для этого показателя на уровне 17,5-17,8% [14].

В целом результаты исследования комплекса тромбоцитарных показателей, полученные нами при обследовании репрезентативных групп педиатрических пациентов с ВЗК, свидетельствуют о существенном диагностическом значении этих лабораторных показателей. Оценка числа тромбоцитов и тромбоцитарных индексов, получаемых в рамках современного автоматизированного общего анализа крови, дает важную информацию об активности ВЗК. Мы считаем, что повышение числа тромбоцитов и снижение тромбоцитарных индексов MPV, PDW

и P-LCR – могут быть суррогатными маркерами эндоскопической активности этих заболеваний.

7.3 Лейкоцитарные показатели у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

В патогенезе многих воспалительных заболеваний, в том числе ВЗК, важную роль играют элементы системы врожденного иммунитета, в первую очередь нейтрофильные лейкоциты. В патогенезе БК и ЯК вместе с различными компонентами системы мукозального иммунитета активно участвуют клетки врожденного иммунитета – макрофаги/моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки; а также клетки адаптивного иммунитета и продуцируемы ими цитокины [128].

В работах по оценке лабораторных изменений ВЗК чаще всего анализируются СОЭ и СРБ, реже учитывается общее число лейкоцитов [53, 125]. Некоторые исследователи указывают на информативность показателя СОЭ, однако наиболее распространенная точка зрения, что информативность этих лабораторных показателей при ВЗК невысока [38, 53, 114, 125, 135].

С нашей точки зрения, оценка только общего числа лейкоцитов у людей любого возраста малоинформативна, а в детском возрасте лейкоцитарная формула является абсолютно необходимым компонентом общего клинического анализа крови. При оценке воспалительных реакций наибольшее внимание уделяется нейтрофилам и моноцитам, как клеткам врожденного иммунитета, которые активируются с самых ранних стадий иммунных реакций. При ВЗК показана значительная роль нейтрофилов в регуляции процессов местного воспаления и восстановления слизистой [81, 128, 131, 142], при этом подчеркивается значительное количество нейтрофильных клеточных элементов в слизистой на любых этапах воспаления [97, 116]. Однако показатель абсолютного числа нейтрофилов в общем клиническом анализе крови не рассматривается при ВЗК как потенциально информативный [38, 53, 114, 125]. Можно предположить, что значительная миграция нейтрофилов в места воспаления в кишечнике и

преобладание локального воспаления с вариабельной выраженностью общих симптомов заболевания при ВЗК объясняет отсутствие выраженного нейтрофилеза как типичного изменения в клиническом анализе крови при этой патологии.

Роль нейтрофилов в развитии воспалительных и деструктивных процессов неоспорима. Со значительным числом нейтрофилов в кишечной стенке и в просвете кишечника, а точнее с интенсивностью их разрушения, связаны изменения концентрации наиболее важных фекальных маркеров ВЗК – фекального кальпротектина, лактоферрина, нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы и др. [28, 31, 65, 106]. Однако есть убедительные данные о значительной роли нейтрофилов и вырабатываемых ими медиаторов в процессах репарации и восстановления слизистой [97, 131].

Мы предполагаем, что определенные диагностические перспективы для оценки активности воспалительных процессов может иметь оценка качественных характеристик нейтрофилов. При ВЗК описаны изменения экспрессии мембранных рецепторов нейтрофилов в крови и кишечной стенке, отражающие их активацию – CD64, CD177 и некоторые другие [73, 141], однако сложность проведения этих исследований делают их малодоступными для широкой клинической практики.

Современные технологии автоматизированного анализа клеток крови предлагают различные возможности оценки клеток нейтрофильного ростка по данным лазерного сканирования и/или внутриклеточного окрашивания [17, 24, 93, 94]. При использовании различных технологий проточной гемоцитометрии информативность для диагностики воспалительных реакций обнаружена у показателей анизоцитоза моноцитов и нейтрофилов [17, 92], а также гранулярности и реактивности нейтрофилов, которые оцениваются по среднему каналу бокового светорассеяния лазерного луча (NE-SSC) и по интенсивности флюоресцентного сигнала при внутриклеточном окрашивании нуклеиновых кислот (NE-SFL) соответственно [93, 123]. Показатели автоматизированного анализа крови широко доступны и не требуют для выполнения длительного времени и существенных затрат. Это вызвало безусловный интерес к расширенным нейтрофильным показателям как перспективным для оценки тяжести и активности воспаления, при

этом их изучение началось с наиболее тяжелых системных воспалительных реакций [17, 24, 92, 93, 123]. Данные о возможной информативности этих показателей при аутоиммунных заболеваниях в доступной литературе отсутствуют. В отношении ВЗК первые интересные результаты опубликованы Aydemir Y. с соавт. (2017), которые при обследовании 34 детей с ВЗК и 29 детей контрольной группы обнаружили повышение показателя анизоцитоза нейтрофилов по объему в активных стадиях ВЗК [17].

При обследовании педиатрических пациентов следует учитывать возрастные особенности количественных показателей состава лейкоцитов, которые отражаются на диагностических порогах для определения лейкоцитоза и нейтрофилеза. Хорошо известно, что для пациентов младше 5 лет нормативные диапазоны числа лейкоцитов выше, а числа нейтрофилов – ниже, чем у более старших детей, однако предлагаемые разными авторами границы нормы существенно различаются [6, 8, 129]. В частности, в качестве верхней границы нормы числа лейкоцитов и нейтрофилов для детей возраста 5-10 лет приводятся показатели 12,0 × 10^9/л и 6,6 × 10^9/л [129], 13,6 × 10^9/л и 5,8 × 10^9/л [6], 14,5 × 10^9/л и 8,0 × 10^9/л [8], для детей старше 10 лет – 10,5 × 10^9/л и 6,6 × 10^9/л [129], 13,5 × 10^9/л и 8,0 × 10^9/л [8], 11,5 × 10^9/л и 5,8 × 10^9/л [6] соответственно. Точки зрения на нормальное число моноцитов (и пороговые значения для диагностики моноцитоза) также различаются. В проведенных ранее в лабораторном отделе нашего центра исследовании референсных интервалов показателей автоматизированного анализа крови получены данные об отсутствии существенной динамики абсолютного числа моноцитов у детей старше 1 года, однако верхняя граница нормы обозначена как 1,26 × 10^9/л, что несколько превышает наиболее часто используемый показатель 1,0 × 10^9/л [6, 129]. Не умаляя важности определения границ нормы лабораторных показателей, считаем необходимым заметить, что диагностические критерии в разных клинических ситуациях могут быть различными и не всегда совпадают с границами референсных диапазонов.

В связи с неоднозначными взглядами на оценку лейкоцитоза и нейтрофилеза мы не включали в данную разработку детей возраста младше 5 лет. Для более старшего возраста в качестве критерия лейкоцитоза мы использовали уровень более 11,5 × 10^9/л, нейтрофилеза – более 8,0 × 10^9/л, моноцитоза – более 1,0 × 10^9/л.

В группах детей с БК разной степени как клинической, так и эндоскопической активности, диагностически значимых повышений общего числа лейкоцитов и абсолютных чисел нейтрофилов и моноцитов не отмечено. Оценка показателя гранулярности нейтрофилов также не выявила значимых различий. Показатель реактивности нейтрофилов NE-SFL продемонстрировал статистически достоверное повышение по мере нарастания как клинической, так и эндоскопической активности БК, у детей с высокой активностью показатели превысили границу нормы.

Выявленные у детей с ЯК изменения лабораторных показателей мы расцениваем как более существенные. У детей с высокой клинической активностью отмечено повышение числа лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов. Медиана показателя гранулярности нейтрофилов NE-SSC повышалась по мере нарастания клинической активности от ремиссии до умеренной активности (различие между этими группами статистически значимо), между группами пациентов с высокой и умеренной активностью различий не выявлено. Медиана показателя реактивности нейтрофилов NE-SFL у детей со всеми степенями активности ЯК превысила верхнюю границу нормы, показала четкую тенденцию к повышению от ремиссии до умеренной и высокой клинической активности. При оценке лабораторных изменений у детей с ЯК в зависимости от индекса эндоскопической активности некоторое повышение числа лейкоцитов и нейтрофилов отмечено у детей с высокой активностью, однако медианы не превысили диагностически значимых порогов. У детей с умеренной и высокой активностью достоверно повышалось число моноцитов, медиана в последней группе составила 1,2 × 10^9/л. Для показателя гранулярности нейтрофилов отмечено его повышение у детей с активным процессом по сравнению с ремиссией. Медиана

показателя реактивности нейтрофилов у детей с умеренной и высокой активностью ЯК превысила границу нормы, однако тенденция статистически незначима.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил положительные корреляционные взаимосвязи показателей ФК, СОЭ и СРБ с индексами клинической и эндоскопической активности ВЗК у детей, при этом максимальные коэффициенты корреляции между уровнем ФК и индексами эндоскопической активности при БК и ЯК характеризуют статистически значимую положительную взаимосвязь заметной силы (ρ Спирмена 0,712 и 0,713 соответственно).

Нами также установлен ряд достоверных взаимосвязей лейкоцитарных показателей с индексами активности ВЗК у детей. Для изучаемого комплекса лейкоцитарных показателей у детей с БК в основном получены положительные коэффициенты корреляции со слабой силой связи. У детей с ЯК коэффициенты корреляции для абсолютного числа лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов характеризуют умеренную положительную взаимосвязь. Для показателя реактивности нейтрофилов NE-SFL при ЯК отмечена умеренная положительная корреляция с индексом клинической и слабая – с индексом эндоскопической активности. Для показателя гранулярности нейтрофилов NE-SSC коэффициент корреляции с индексом клинической активности соответствовал слабой положительной связи, а с индексом эндоскопической активности отмечена умеренная положительная корреляция.

Обнаружение положительных корреляционных связей индексов клинической и эндоскопической активности БК и ЯК и уровня ФК, СОЭ и СРБ вполне ожидаемо и отражает известное диагностическое значение этих показателей. В нашей работе анализ этих лабораторных маркеров проведен с целью сопоставления информативности известных рутинных показателей и новых, впервые изучаемых. Полученные коэффициенты корреляции показателя СОЭ с уровнем ФК соответствовали умеренной положительной связи, корреляция СРБ и ФК – умеренная для ЯК и заметная для БК. Для всех изучаемых лейкоцитарных показателей (в том числе NE-SFL и NE-SSC) также получена достоверная положительная корреляция с уровнем ФК – в основном с умеренной силой связи, и

только у абсолютного числа нейтрофилов у детей с ЯК корреляция с уровнем ФК соответствует заметной взаимосвязи. При анализе возможной взаимосвязи показателей гранулярности и реактивности нейтрофилов с СОЭ и СРБ получены следующие статистически значимые результаты: у детей с БК установлены положительные корреляции с умеренной силой связи; у детей с ЯК – коэффициенты корреляции с СРБ также характеризуют положительную корреляцию с умеренной силой связи; достоверных корреляций с показателями СОЭ в этой группе больных не обнаружено.

Таким образом, лабораторные показатели абсолютного числа нейтрофилов, абсолютного числа моноцитов, а также показателей СОЭ и СРБ в оценке активности ВЗК у детей имеют диагностическую ценность; изменения этих показателей наиболее выражены при высокой активности БК и ЯК. Показатели реактивности и гранулярности нейтрофилов демонстрируют динамику повышения у детей с высокой активностью БК и ЯК, а также достоверные положительные корреляции с индексами не только клинической, но и эндоскопической активности БК и ЯК, что позволяет нам характеризовать данные показатели как потенциально информативные и заслуживающие дальнейшего изучения.

В данном исследовании мы не ставили отдельную задачу оценки корреляции клинической и эндоскопической активности ВЗК у детей, однако выявленные различия корреляционных связей свидетельствуют об отсутствии полной тождественности между различными индексами. Подтверждение этому можно найти в публикациях, говорящих об отсутствии параллелизма в оценке активности по клиническим и эндоскопическим индексам [26]. В частности, Carman N. с соавт. (2018) сообщили, что у обследованной ими когорты детей в момент постановки диагноза БК корреляция индексов wPCDAI с SES-CD была умеренной (ρ Спирмена = 0,39, $p < 0,001$); оценка индивидуальных компонентов шкалы wPCDAI продемонстрировала также умеренную корреляцию с SES-CD для всех пунктов, кроме критерия частота стула, только для этого показателя отмечена более значимая корреляция (ρ Спирмена = 0,50, $p < 0,001$). Авторы высказывают точку зрения о том, что в парадигме лечения, имеющего целью восстановление

слизистой, клинические маркеры для определения активности заболевания не должны использоваться изолированно [26]. Мы вполне согласны с этим тезисом. Если считать основной задачей неинвазивную оценку поражения кишечника при ВЗК, приходится признать, что оценка активности только по принятым клиническим шкалам не обеспечивает достаточной информативности, в связи с этим мы считаем перспективными дальнейшие исследования диагностического значения максимально широкого спектра современных стандартизованных лабораторных показателей, в том числе лейкоцитарных параметров.

7.4. Иммунологические маркеры воспаления в копрофильтратах

Несомненно, ведущим методом неинвазивной оценки воспалительного процесса на протяжении кишечника остается определение уровня фекального кальпротектина. Тем не менее в рамках совершенствования диагностики ВЗК продолжается поиск дополнительных иммунологических маркеров кишечного воспаления.

Известно, что дисбаланс Treg и Th17 при ВЗК, который лежит в основе патогенеза заболевания, приводит к дисбалансу цитокинового профиля как системно (в крови), так и местно (в кишечнике) [10].

Учитывая, что определение фекальных маркеров является доступным и простым методом, который не требует вмешательств, продолжается поиск дополнительных маркеров воспаления в кишечнике. В литературе встречается ряд публикаций о наличии анти-GP2 антител, которые представляют собой белок гранул зимогена поджелудочной железы и выделяются в просвет кишечника с пищеварительными ферментами, не только в сыворотке крови, но и образцах фекалий у пациентов с БК [98, 132].

Обсуждается, что анти-GP2 IgA антитела в фекалиях следует рассматривать как протективные, поддерживающие гомеостаз в кишечнике, а анти-GP2 IgG антитела являются патогенетически значимыми в развитии ВЗК [11].

По данным Топтыгиной А.П. и соавт. (2020) при сравнении уровня анти-GP2 IgG в копрофильтратах у пациентов с ВЗК и группы контроля (пациенты с

дисбиозом кишечника) отмечалось статистически значимое повышения данного маркера как при БК, так и при ЯК: у пациентов с БК – 23,5 (16,15-29,3) Ед/мл и у детей с ЯК – 20,45 (13,63-25,5) Ед/мл, в группе сравнения - 1,99 (1,26- 3,04) Ед/мл, (p < 0,001). Концентрация sIgA в копрофильтратах у детей с ВЗК значимо превышала уровень группы с дисбиозом кишечника [11].

Werner L. и соавт. (2013) в своем исследовании выявили повышение анти-GP2 IgG и A - антител как в кале, так и в сыворотке крови у пациентов с БК. Также высокий уровень анти-GP2 антител был ассоциирован с большим количеством дефекаций [132].

По результатам нашего исследования у пациентов в активной фазе (при наличии эндоскопической активности заболевания) как БК, так и ЯК отмечалось статистически значимое повышение уровня анти-GP2 IgG антител ($p \leq 0,001$) по сравнению с пациентами в стадии эндоскопической ремиссии заболевания.

Уровень анти-GP2 IgG антител существенно превышал пороговое значение, который согласно рекомендации производителя тест-системы, составляет 20 Ед/мл: у пациентов при обострении БК составил 29,8 Ед/мл, а у пациентов с ЯК – 28,6 Ед/мл. При этом динамика изменения количества анти -GP2 IgA антител не была статистически значимой как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК.

Уровень sIgA в копрофильтратах был повышен у детей в стадии как клинического, так и эндоскопического обострения ЯК (p = 0,005 и 0,004 соответственно). При сравнении пациентов в стадии ремиссии и стадии обострения БК по уровню sIgA в копрофильтратах статистически значимых изменений не выявлено.

Стоит отметить, что воспалительный процесс в организме при ВЗК, в том числе, ассоциирован с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. Как правило у больных с ВЗК резко повышены цитокины ИЛ-1α, 1β, ИЛ-2, 6, 8, 12, 17, 23, IFNγ, и TNFα, и их уровень коррелирует с остротой воспалительного процесса при ВЗК [42, 104].

В исследовании Топтыгиной А.П. и соавт. (2014) в копрофильтратах детей с БК и ЯК выявлено повышение провоспалительных цитокинов в 8-9 раз, а

противовоспалительные цитокинов в 3 раза по сравнению с группой контроля (пациенты с дисбиозом кишечника) [10].

По данным нашего исследования у пациентов с БК и ЯК отмечались изменения как про – так и противовоспалительных цитокинов. При этом у пациентов с ЯК отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 4, 6, 17) по мере нарастания активности заболевания, чего при БК не отмечалось.

Концентрация провоспалительных цитокинов в копрофильтратах у детей с болезнью Крона и язвенным колитом статистически значимо превышала уровень таковых показателей у детей с отсутствием воспалительных заболеваний кишечника даже в стадии ремиссии, что подтверждает иммуноопосредованный генез ВЗК и его хроническое течение.

Мы предполагаем, что данные изменения важны для понимания патогенеза ВЗК. А в клинической практике возможно использование анти - GP2 IgG антител в качестве дополнительного информативного маркера воспаления в кишечнике наряду с фекальным кальпротектином.

7.5. Алгоритм оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при болезни Крона и язвенном колите у детей

На основании результатов проведенного исследования для оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования у детей с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности воспалительного заболевания кишечника нами разработаны прогностические модели для болезни Крона, включающие показатели – фекальный кальпротектин, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах и средний объем тромбоцитов, а при язвенном колите – фекальный кальпротектин и фракция крупных тромбоцитов, которые обладают чувствительностью 95% и специфичностью 99% при болезни Крона и чувствительностью 99% и специфичностью 83,3% при язвенном колите.

Алгоритм оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при БК и ЯК у детей представлен на Рисунке 30.

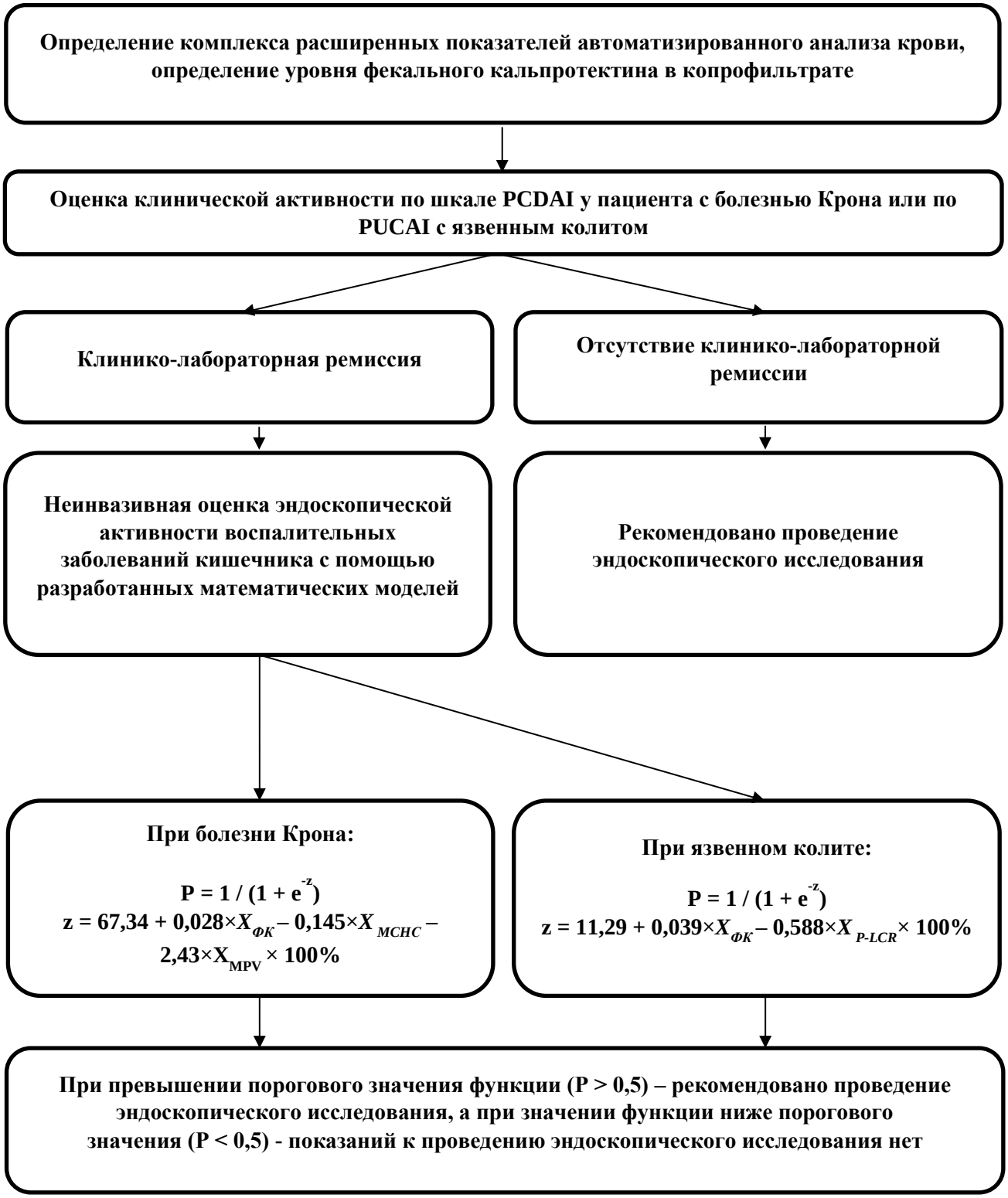


Рисунок 30 – Схема алгоритма оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при болезни Крона и язвенном колите у детей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования подтверждают высокую информативность клинического анализа крови с применением современных технологий, что позволяет уточнить показания к проведению инвазивных эндоскопических исследований (в том числе илеоколоноскопии), что особенно важно в педиатрической практике, так как данные исследования являются дорогостоящими, инвазивными и требуют применения анестезиологического пособия в детском возрасте.

Полученные данные по концентрации анти-GP2 антител, sIgA, ИЛ дают дополнительную информацию о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Разработанные на основании проведенного обследования математические модели и вычисленные cut-off значения ряда лабораторных показателей позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью оценить наличие эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита у детей.

ВЫВОДЫ

1. Оценка индексов клинической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей не позволяет точно оценить эндоскопическую активность процесса. Корреляция между индексами клинической и эндоскопической активности при болезни Крона и язвенном колите у детей не достигает уровня высокой взаимосвязи: для индекса клинической (PCDAI) и эндоскопической активности (SES-CD) болезни Крона (ρ Спирмена 0,658, $p < 0,001$); для индекса клинической (PUCAI) и эндоскопической (UCEIS) активности язвенного колита (ρ Спирмена 0,660, $p < 0,001$).
2. Реактивный тромбоцитоз и структурные изменения тромбоцитов (снижение среднего объема тромбоцитов, показателя анизоцитоза тромбоцитов, процента тромбоцитов крупной фракции) являются информативными маркерами клинической и эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита у детей.
3. В комплексе эритроцитарных показателей наибольшей диагностической ценностью для определения эндоскопической активности у детей с болезнью Крона обладают показатели анизоцитоза эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в ретикулоците, а у детей с язвенным колитом – показатель молодой фракции ретикулоцитов. Нарастание клинической и эндоскопической активности болезни Крона сопровождается усилением гипохромии эритроцитов и ретикулоцитов (снижение среднего объема эритроцита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците, среднего содержания гемоглобина в ретикулоците), что отражает ведущую роль дефицита биодоступного железа. У детей с язвенным колитом проявления гипохромии отмечаются только на стадии умеренной и высокой активности и сочетаются с признаками раздражения эритроидного ростка в виде нарастания ретикулоцитоза и фракции молодых ретикулоцитов, что отражает значительный вклад кровопотери.
4. Нарастание клинической и эндоскопической активности при воспалительных заболеваниях кишечника у детей не сопровождается диагностически значимым

увеличением числа лейкоцитов и нейтрофилов в крови; нейтрофильный лейкоцитоз выявлен только при высокой активности язвенного колита. При исследовании расширенных показателей гранулярности и реактивности нейтрофилов отмечена тенденция к их нарастанию по мере усиления активности заболевания. У детей с высокой степенью клинической активности болезни Крона и язвенного колита повышение показателей гранулярности и реактивности нейтрофилов статистически значимо.

5. Концентрация провоспалительных цитокинов в копрофильтратах у детей с болезнью Крона и язвенным колитом даже в стадии ремиссии статистически значимо превышает их уровень у детей с отсутствием воспалительных заболеваний кишечника. Нарастание эндоскопической активности сопровождается повышением концентрации анти-GP2 IgG антител, более выраженным при язвенном колите.

6. Разработанные математические модели позволяют оценить вероятность эндоскопической активности при болезни Крона с чувствительностью 95% и специфичностью 99%, при язвенном колите – с чувствительностью 99% и специфичностью 83,3% и персонализировать подход к проведению эндоскопического исследования у пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности воспалительных заболеваний кишечника.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве информативного и доступного метода неинвазивной диагностики активности болезни Крона и язвенного колита у детей рекомендуется применение расширенных параметров автоматизированного анализа крови.
2. Для прогнозирования эндоскопической активности при болезни Крона у детей с вероятностью 95% целесообразно использовать установленные пороговые значения (cut-off point): для среднего объема эритроцита – 77,5 фл, для среднего содержания гемоглобина в эритроците – 23,5 пг, для средней концентрации гемоглобина в эритроцитах – 313 г/л, для показателя анизоцитоза эритроцитов 16,6%, для показателя содержания гемоглобина в ретикулоците – 26 пг; для числа тромбоцитов – 459 × 109/л, для показателя среднего объема тромбоцита – 7,8 фл, для показателя анизоцитоза тромбоцитов – 7,25 фл, для фракции крупных тромбоцитов – 15,2%.
3. Для прогнозирования эндоскопической активности при язвенном колите у детей с вероятностью 93% целесообразно использовать установленные пороговые значения (cut-off point): для показателя анизоцитоза эритроцитов 18,6%, для показателя содержания гемоглобина в ретикулоците – 26,8 пг, для фракции незрелых ретикулоцитов – 19,3%; для числа тромбоцитов – 390 × 109/л, для показателя среднего объема тромбоцита 9,25 фл, для показателя анизоцитоза тромбоцитов – 9,85 фл, для фракции крупных тромбоцитов – 17,5%.
4. Для оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования у детей с отсутствием клинико-лабораторных признаков активности воспалительного заболевания кишечника рекомендуется использовать разработанные прогностические математические модели для болезни Крона, включающие показатели – фекальный кальпротектин, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах и средний объем тромбоцитов, а при язвенном колите – фекальный кальпротектин и фракция крупных тромбоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордеева О. Б., Ботвиньева В. В., Намазова – Баранова Л. С. Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза. Педиатрическая фармакология. 2012; 6(9) :110–112.

2. Князев О. В., Шкурко Т. В., Фадеева Н. А., Бакулин И. Г., Бордин Д. С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 3(139) :4–12.

3. Князев О. В., Шкурко Т. В., Каграманова А. В., Веселов А. В., Никонов Е. Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020; 2(9) :66–73.

4. Козлова И. В., Кудишина М. М., Пахомова А. Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 9(157) :4–9.

5. Ликутов А. А., Веселов В. В., Притула Н. А., Нанаева Б. А., Мтвралашвили Д. А. Возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Эндоскопическая хирургия. 2017; 2(23) :23–27.

6. Маянский Н. А., Балабанов А. С., Копыльцова Е. А., Лукоянова О. Л., Мельничук О. С., Блинова Т. А., Семикина Е. Л. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011; 6(3) :5–10.

7. Никитин А. В., Матюхин А. А., Мордасова В. И., Латышева М. Н. Значение кальпротектина для оценки активности воспаления при язвенном колите. Клиническая медицина. 2016; 7(94) :540–543.

8. Румянцев А. Г., Самочатова Е. В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. / А. Г. Румянцев, Е. В. Самочатова, М.: Медпрактика-М, 2004. 792 с.

9. Сагынбаева В. Э., Лазебник Л. Б. Антитела к saccharomyces cerevisiae как

предиктор осложненного течения болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; (3) :48–52.

10. Топтыгина А. П., Семикина Е. Л., Бобылева Г. В., Мирошкина Л. В., Петричук С. В. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Биохимия. 2014; 12(79) :1673–1679.

11. Топтыгина А. П., Семикина Е. Л., Петричук С. В., Потапов А. С., Сурков А. Н. Информативность определения анти-GP2 антител в сыворотке крови и копрофильтратах у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Title. Медицинская иммунология. 2020; 4(20) :717–728.

12. Ahmad T. M., Greer M. L., Walters T. D., Navarro O. M. Bowel sonography and MR enterography in children. American Journal of Roentgenology. 2016; 1(206) :173–81.

13. Akkermans M. D., Vreugdenhil M., Hendriks D. M., Berg A. Van Den, Schweizer J. J., Goudoever J. B. Van, Brus F. Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: The Use of Zincprotoporphyrin and Red Blood Cell Distribution Width. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017; 6(64) :949–954.

14. Ali U., Gibbs R., Knight G., Tsitsikas D. Sex-divided reference intervals for mean platelet volume, platelet large cell ratio and plateletcrit using the Sysmex XN-10 automated haematology analyzer in a UK population. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2019; 2(41) :153–157.

15. Aljomah G., Baker S. S., Schmidt K., Alkhouri R., Kozielski R., Zhu L., Baker R. D. Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2018; 3(67) :351–355.

16. Ashton J. J., Borca F., Mossotto E., Phan H. T. T., Ennis S., Beattie R. M. Analysis and Hierarchical Clustering of Blood Results before Diagnosis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2020; 3(26) :469–475.

17. Aydemir Y., Pınar A., Hızal G., Demir H., Saltık Temizel N., Özen H., Akbıyık F., Yüce A. Neutrophil volume distribution width as a new marker in detecting inflammatory bowel disease activation. International Journal of Laboratory Hematology. 2017; 1(39) :51–57.

18. Bacchetta J., Zaritsky J. J., Sea J. L., Chun R. F., Lisse T. S., Zavala K., Nayak A., Wesseling-Perry K., Westerman M., Hollis B. W., Salusky I. B., Hewison M. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 3(25).

19. Barnes E. L. Use of blood based biomarkers in the evaluation of Crohn's disease and ulcerative colitis. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. 2015; 17(7) :1233–7.

20. Ben-Horin S., Lahat A., Amitai M. M., Klang E., Yablecovitch D., Neuman S., Levhar N., Selinger L., Rozendorn N., Turner D., Chowers Y., Odes S., Schwartz D., Yanai H., Dotan I., Braun T., Haberman Y., Kopylov U., Eliakim R. Assessment of small bowel mucosal healing by video capsule endoscopy for the prediction of short-term and long-term risk of Crohn's disease flare: a prospective cohort study. The Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2019; 7(4) :519–528.

21. Birimberg-Schwartz L., Wilson D. C., Kolho K. L., Karolewska-Bochenek K., Afzal N. A., Spray C., Romano C., Lionetti P., Hauer A. C., Martinez-Vinson C., Veres G., Escher J. C., Turner D. PANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn's Colitis, and Ulcerative Colitis - A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. Inflammatory Bowel Diseases. 2016; 8(22) :1908–14.

22. Buchner A. M., Lichtenstein G. R. How to assess and document endoscopies in IBD patients by including standard scoring systems. Inflammatory Bowel Diseases. 2016; 4(22) :1010–9.

23. Buderus S., Boone J. H., Lentze M. J. Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. Gastroenterology Research and Practice. 2015; (2015) :527–578.

24. Buoro S., Seghezzi M., Vavassori M., Dominoni P., Apassiti Esposito S., Manenti B., Mecca T., Marchesi G., Castellucci E., Azzarà G., Ottomano C., Lippi G. Clinical significance of cell population data (CPD) on Sysmex XN-9000 in septic patients with our without liver impairment. Annals of Translational Medicine. 2016; 21(4) :418.

25. Cardile S., Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. World Journal of Gastroenterology. 2014; 1(20) :45.

26. Carman N., Tomalty D., Church P. C., Mack D. R., Benchimol E. I., Otley A. R., Jacobson K., Huynh H. Q., DeBruyn J. C., El-Matary W., Sherlock M., Limbergen J. Van, Griffiths A. M., Walters T. D. Clinical disease activity and endoscopic severity correlate poorly in children newly diagnosed with Crohn's disease. Gastrointestinal Endoscopy. 2019; 2(89) :364–372.

27. Carvalho F. S. G. de, Medeiros I. A. de, Antunes H. Prevalence of iron deficiency anemia and iron deficiency in a pediatric population with inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2017; 10(52) :1099–1103.

28. Chami B., Martin N. J. J., Dennis J. M., Witting P. K. Myeloperoxidase in the inflamed colon: A novel target for treating inflammatory bowel disease // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2018. T. 645. C. 61–71.

29. Cioffi M. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. 2015; 1(6) :13–22.

30. Conrad M. A., Rosh J. R. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatric Clinics of North America. 2017; 3(64) :577–591.

31. Curciarello R., Sobande T., Jones S., Giuffrida P., Sabatino A. Di, Docena G. H., Macdonald T. T., Kok K. Human neutrophil elastase proteolytic activity in ulcerative colitis favors the loss of function of therapeutic monoclonal antibodies. Journal of Inflammation Research. 2020; (13) :233–243.

32. Czub E., Nowak J. K., Szaflarska-Poplawska A., Grzybowska-Chlebowczyk U., Landowski P., Moczko J., Adamczak D., Mankowski P., Banasiewicz T., Plawski A., Walkowiak J. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in assessment of pediatric inflammatory bowel disease severity and activity. Acta Biochimica Polonica. 2014; 1(61) :99–102.

33. Dai C., Jiang M., Sun M. J. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. Postgraduate Medicine. 2018; 7(130) :597–606.

34. Dalzell A. M., Ba'Ath M. E. Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries. Paediatrics and International Child Health. 2019; 1(39) :48–58.

35. Danese S., Hoffman C., Vel S., Greco M., Szabo H., Wilson B., Avedano L.

Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: Results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2014; 12(26) :1385–91.

36. Daperno M., D'Haens G., Assche G. Van, Baert F., Bulois P., Maunoury V., Sostegni R., Rocca R., Pera A., Gevers A., Mary J. Y., Colombel J. F., Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. Gastrointestinal Endoscopy. 2004; 4(60) :505–12.

37. Darlington G. J., Wilson D. R., Lachman L. B. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. The Journal of Cell Biology. 1986; 3(103) :787–793.

38. Dilillo D., Zuccotti G. V., Galli E., Meneghin F., Dell'Era A., Penagini F., Colella G., Lewindon P., Carmagnola S., Farina E., Ardizzone S., Maconi G. Noninvasive testing in the management of children with suspected inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2019; 5(54) :586–591.

39. Dotson J. L., Crandall W. V, Zhang P., Forrest C. B., Bailey L. C., Colletti R. B., Kappelman M. D. Feasibility and validity of the pediatric ulcerative colitis activity index in routine clinical practice. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015; 2(60) :200–4.

40. Ezri J., Nydegger A. [Pediatrics. Fecal calprotectin in children: use and interpretation]. Revue médicale suisse. 2011; 277(7) :69–70.

41. Fagerhol M. K., Dale I., Anderson T. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). Scandinavian Journal of Haematology. 1980; 5(24).

42. Fina D., Pallone F. What is the role of cytokines and chemokines in IBD? Inflammatory bowel diseases. 2008; (14 Suppl 2) :117–8.

43. Fuller M. K. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. Surgical Clinics of North America. 2019; 6(99) :1177–1183.

44. Galgut B. J., Lemberg D. A., Day A. S., Leach S. T. The value of fecal markers in predicting relapse in inflammatory bowel diseases. Frontiers in Pediatrics. 2018; (5) :292.

45. Gamboa H. E., Molle-Rios Z., Anupindi S. A. Underutilization of Bowel Ultrasound in North America in Children with Inflammatory Bowel Disease. Digestive Diseases.

2020; 5(38) :390–397.

46. Gelaw Y., Woldu B., Melku M. The role of reticulocyte hemoglobin content for diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia, and monitoring of iron therapy: A literature review. Clinical Laboratory. 2019; 12(65).

47. Gerasimidis K., Barclay A., Papangelou A., Missiou D., Buchanan E., Tracey C., Tayler R., Russell R. K., Edwards C. A., McGrogan P. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. Inflammatory Bowel Diseases. 2013; 11(19) :2411–22.

48. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Assche G. Van, Lindsay J. O., Peyrin-Biroulet L., Cullen G. J., Daperno M., Kucharzik T., Rieder F., Almer S., Armuzzi A., Harbord M., Langhorst J., Sans M., Chowers Y., Fiorino G., Juillerat P., Mantzaris G. J., Rizzello F., Vavricka S., Gionchetti P., Bossuyt P., Mijandrusic-Sincic B., Douda T., Brynskov J., Knudsen T., Manninen P., Carbonnel F., Sturm A., Koutroubakis I., O'Morain C., Kohn A., Berset I. P., Kierkus J., Zagorowicz E., Diculescu M. M., Goldis A., Potapov A., Jorda F. C., Celik A. F., Irving P. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. Journal of Crohn's and Colitis. 2017; 1(11) :3–25.

49. Goodhand J. R., Kamperidis N., Rao A., Laskaratos F., McDermott A., Wahed M., Naik S., Croft N. M., Lindsay J. O., Sanderson I. R., Rampton D. S. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2012; 3(18) :513–9.

50. Goyal A., Zheng Y., Albenberg L. G., Stoner N. L., Hart L., Alkhouri R., Hampson K., Ali S., Cho-Dorado M., Goyal R. K., Grossman A. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2020; 4(71) :563–582.

51. Greer M. L. C. Paediatric magnetic resonance enterography in inflammatory bowel disease. European Journal of Radiology. 2018; (102) :129–137.

52. Holtman G. A., Lisman-Van Leeuwen Y., Kollen B. J., Norbruis O. F., Escher J.

C., Kindermann A., Rijke Y. B. de, Rheenen P. F. van, Berger M. Y. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for pediatric inflammatory bowel disease in primary care: A prospective cohort study. Annals of Family Medicine. 2016; 5(14) :437–45.

53. Holtman G. A., Lisman-van Leeuwen Y., Day A. S., Fagerberg U. L., Henderson P., Leach S. T., Perminow G., Mack D., Rheenen P. F. Van, Vijver E. Van De, Wilson D. C., Reitsma J. B., Berger M. Y. Use of laboratory markers in addition to symptoms for diagnosis of inflammatory bowel disease in children: A meta-analysis of individual patient data. JAMA Pediatrics. 2017; 10(171) :437–45.

54. Horn M. P., Peter A. M., Grunder F. R., Leichtle A. B., Spalinger J., Schibli S., Sokollik C. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease. PLoS ONE. 2018; 12(13).

55. Hou J. K., Gasche C., Drazin N. Z., Weaver S. A., Ehrlich O. G., Oberai R., Zapala S., Siegel C. A., Melmed G. Assessment of gaps in care and the development of a care pathway for anemia in patients with inflammatory bowel diseases. Inflammatory Bowel Diseases. 2017; 1(23) :35–43.

56. Jong D. C. De, Löwenberg M., Koumoutsos I., Ray S., Mawdsley J., Anderson S., Sanderson J. D., Gecse K., Ponsioen C. Y., D'Haens G. R., Irving P. M., Samaan M. A. Validation and Investigation of the Operating Characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. Inflammatory Bowel Diseases. 2019; 5(25) :937–944.

57. Jong N. S. H. De, Leach S. T., Day A. S. Fecal S100A12: A novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2006; 7(12) :566–72.

58. Kaplan G. G., Ng S. C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017; 2(152) :313–321.

59. Khanna R., Nelson S. A., Feagan B. G., D'Haens G., Sandborn W. J., Zou G. Y., Macdonald J. K., Parker C. E., Jairath V., Levesque B. G. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; 8(2016) :CD010642.

60. Kim S., Kang Y., Park S., Koh H., Kim S. Association of vitamin D with inflammatory bowel disease activity in pediatric patients. Journal of Korean Medical

Science. 2019; 32(34) :e204.

61. Kolho K. L., Sipponen T., Valtonen E., Savilahti E. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease. International Journal of Colorectal Disease. 2014; 1(29) :43–50.

62. Langhorst J., Boone J. Fecal lactoferrin as a noninvasive biomarker in inflammatory bowel diseases. Drugs of Today. 2012; 2(48) :149–61.

63. Leighton J. A., Pasha S. F. Inflammatory Disorders of the Small Bowel. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. 2017; 1(27) :63–77.

64. Levine A., Koletzko S., Turner D., Escher J. C., Cucchiara S., Ridder L. De, Kolho K. L., Veres G., Russell R. K., Paerregaard A., Buderus S., Greer M. L. C., Dias J. A., Veereman-Wauters G., Lionetti P., Sladek M., Martin De Carpi J., Staiano A., Ruemmele F. M., Wilson D. C. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014; 6(58) :795–806.

65. Lęzyk-Ciemniak E., Tworkiewicz M., Wilczyńska D., Szaflarska-Popławska A., Krogulska A. Usefulness of Testing for Fecal Calprotectin in Pediatric Gastroenterology Clinical Practice // Medical Principles and Practice. 2021. Т. 30. № 4. С. 311–319.

66. Liu S., Ren J., Han G., Wang G., Gu G., Xia Q., Li J. Mean platelet volume: A controversial marker of disease activity in Crohn’s disease. European Journal of Medical Research. 2012; 1(17) :27.

67. Maaser C., Sturm A., Vavricka S. R., Kucharzik T., Fiorino G., Annese V., Calabrese E., Baumgart D. C., Bettenworth D., Borralho Nunes P., Burisch J., Castiglione F., Eliakim R., Ellul P., González-Lama Y., Gordon H., Halligan S., Katsanos K., Kopylov U., Kotze P. G., Krustiņš E., Laghi A., Limdi J. K., Rieder F., Rimola J., Taylor S. A., Tolan D., Rheenen P. Van, Verstockt B., Stoker J. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn’s and Colitis. 2019; 2(13) :144–164.

68. Maltz R., Podberesky D. J., Saeed S. A. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. Current Opinion in Pediatrics. 2014; 5(26) :j2083.

69. Marcil V., Levy E., Amre D., Bitton A., Araújo Sant’Anna A. M. G. De, Szilagy

A., Sinnett D., Seidman E. G. A cross-sectional study on malnutrition in inflammatory bowel disease: Is there a difference based on pediatric or adult age grouping? Inflammatory Bowel Diseases. 2019; 8(25) :1428–1441.

70. Marteau P., Laharie D., Colombel J. F., Martin L., Coevoet H., Allez M., Cadiot G., Bourreille A., Carbonnel F., Bouhnik Y., Coffin B., Duclos B., Dupas J. L., Moreau J., Louis E., Mary J. Y. Interobserver variation study of the rutgeerts score to assess endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2016; 9(10) :1001–5.

71. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej. 2016; (70) :305–12.

72. Miller S. D., Cuffari C., Akhuemonkhan E., Guerrerio A. L., Lehmann H., Hutfless S. Anemia screening, prevalence, and treatment in pediatric inflammatory bowel disease in the United States, 2010-2014. Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2019; 2(22) :152–161.

73. Minar P., Jackson K., Tsai Y. T., Sucharew H., Rosen M. J., Denson L. A. Validation of Neutrophil CD64 Blood Biomarkers to Detect Mucosal Inflammation in Pediatric Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2018; 1(24) :198–208.

74. Ministro P., Martins D. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. 2017; 4(11) :317–328.

75. Mohammed Vashist N., Samaan M., Mosli M. H., Parker C. E., Macdonald J. K., Nelson S. A., Zou G. Y., Feagan B. G., Khanna R., Jairath V. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 1(2018) :CD011450.

76. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., Ghali W. A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012; 1(142) :46–54.

77. Montreuil J., Tonnelat J., Mullet S. Préparation et propriétés de la lactosidérophiline

(lactotransferrine) du lait de femme. BBA - Biochimica et Biophysica Acta. 1960; C(45) :413–421.

78. Morowitz D. A., Allen L. W., Kirsner J. B. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. Annals of internal medicine. 1968; 5(68) :1013–1021.

79. Moskovitz D., Daperno M., Assche G. Van Defining and validating cut-offs for the Simple Endocopic Score for Crohn's Disease. Gastroenterology. 2007; 2(13) :1097.

80. Murawska N., Fabisiak A., Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Inflammatory Bowel Diseases. 2016; 5(22) :1198–208.

81. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C. A., Böttcher G., Clausen I. G., Kärrman Mårdh C., Ottosson T., Uddin M., MacDonald T. T., Danese S., Berner Hansen M. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2017. T. 52. № 2. C. 125–135.

82. Nakarai A., Kato J., Hiraoka S., Takashima S., Inokuchi T., Takahara M., Sugihara Y., Harada K., Okada H. An elevated platelet count increases the risk of relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. Gut and Liver. 2018; 4(12) :420–425.

83. Nakayuenyongsuk W., Christofferson M., Stevenson D. K., Sylvester K., Lee H. C., Park K. T. Point-of-Care Fecal Calprotectin Monitoring in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis. Journal of Pediatrics. 2018; (196) :98–103.

84. Nardo G. Di, Ziparo C., Villa M. P., Parisi P., Esposito G., Micheli F., Baccini F., Corleto V. D., Masoni L., Manca M. B. Enteroscopy in children and adults with inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology. 2020; 39(26) :5944–5958.

85. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2014; 4(28) :671–81.

86. Noetzli L. J., French S. L., Machlus K. R. New insights into the differentiation of megakaryocytes from hematopoietic progenitors // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019. T. 39. № 7. C. 1288–1300.

87. Olbjørn C., Cvancarova Småstuen M., Thiis-Evensen E., Nakstad B., Vatn M. H.,

Perminow G. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2017; 4(52) :414–419.

88. Oliveira S. B., Monteiro I. M. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. BMJ (Online). 2017; (357) :j2083.

89. Olpin J. D., Sjoberg B. P., Stilwill S. E., Jensen L. E., Rezvani M., Shaaban A. M. Beyond the bowel: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Radiographics. 2017; 4(37) :1135.

90. Öztürk Z. A., Dag M. S., Kuyumcu M. E., Cam H., Yesil Y., Yilmaz N., Aydinli M., Kadayifci A., Kepekci Y. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013; 3(17) :334–41.

91. Pallav K., Riche D., May W. L., Sanchez P., Gupta N. K. Predictors of Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease and health: A Mississippi perspective Retrospective Study. World Journal of Gastroenterology. 2017; 4(23) :638–645.

92. Park D. H., Park K., Park J., Park H. H., Chae H., Lim J., Oh E. J., Kim Y., Park Y. J., Han K. Screening of sepsis using leukocyte cell population data from the Coulter automatic blood cell analyzer DxH800. International Journal of Laboratory Hematology. 2011; 4(33) :391–9.

93. Park S. H., Park C. J., Lee B. R., Nam K. S., Kim M. J., Han M. Y., Kim Y. J., Cho Y. U., Jang S. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: Neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. International Journal of Laboratory Hematology. 2015; 2(37) :190–8.

94. Park S. H., Park C. J., Lee B. R., Kim M. J., Han M. Y., Cho Y. U., Jang S. Establishment of age-and gender-specific reference ranges for 36 routine and 57 cell population data items in a new automated blood cell analyzer, sysmex XN-2000. Annals of Laboratory Medicine. 2016; 3(36) :244–9.

95. Patel D., Trivedi C., Khan N. Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). Current Treatment Options in Gastroenterology. 2018; 1(16) :112–

128.

96. Pels L. P. M., Vijver E. Van De, Waalkens H. J., Uitentuis J., Jong G. G. De, Overbeek L. A. Van, Norbruis O. F., Rings E. H., Rheenen P. F. Van Slow hematological recovery in children with IBD-associated anemia in cases of expectant management. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010; 6(51) :708–13.

97. Phillipson M., Kubes P. The Healing Power of Neutrophils // Trends in Immunology. 2019. T. 40. № 7. C. 635–647.

98. Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T., Goihl A., Arnim U. von, Malfertheiner P., Büttner T., Porstmann T., Porstmann S., Liedvogel B., Bogdanos D. P., Laass M. W., Conrad K. Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease. Clinica Chimica Acta. 2011; 9–10(412) :718–24.

99. Rogler G., Biedermann L. Clinical Utility of Biomarkers in IBD. Current Gastroenterology Reports. 2015; 7(17) :26.

100. Rosen M. J., Dhawan A., Saeed S. A. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. JAMA Pediatrics. 2015; 11(169).

101. Rougé C., Butel M. J., Piloquet H., Ferraris L., Legrand A., Vodovar M., Voyer M., la Cochetiére M. F. de, Darmaun D., Rozé J. C. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. PLoS ONE. 2010; 6(5) :e11083.

102. Ruscio M. Di, Vernia F., Ciccone A., Frieri G., Latella G. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? Inflammatory Bowel Diseases. 2018; 1(24) :78–92.

103. Sakemi R., Miyakawa M., Tanaka H., Nasuno M., Motoya S., Tanuma T., Ishii M., Yanagisawa H., Yamashita M., Toita N., Suzuki R., Kobayashi T., Nojima M., So S. Predicting a rapid response to adalimumab treatment and favorable short-term outcomes through the high platelet count in patients with ulcerative colitis: A multicenter retrospective cohort study. Medicine. 2020; 47(99) :e23344.

104. Sakuraba A., Sato T., Kamada N., Kitazume M., Sugita A., Hibi T. Th1/Th17 Immune Response Is Induced by Mesenteric Lymph Node Dendritic Cells in Crohn's Disease. Gastroenterology. 2009; 5(137) :1736–45.

105. Schooler G. R., Hull N. C., Mavis A., Lee E. Y. MR Imaging Evaluation of

Inflammatory Bowel Disease in Children:: Where Are We Now in 2019. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. 2019; 2(27) :291–300.

106. Siddiqui I., Majid H., Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2017; 1(8) :39–46.

107. Sipponen T., Nuutinen H., Turunen U., Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: Comparison of the CDEIS and the SES-CD. Inflammatory Bowel Diseases. 2010; 12(16) :2131–6.

108. Sjöberg D., Holmström T., Larsson M., Nielsen A. L., Holmquist L., Rönnblom A. Anemia in a population-based ibd cohort (ICURE): Still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. Inflammatory Bowel Diseases. 2014; 12(20) :2266–70.

109. Stein J., Bager P., Befrits R., Gasche C., Gudehus M., Lerebours E., Magro F., Mearin F., Mitchell D., Oldenburg B., Danese S. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: Routine practice across nine European countries. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013; 12(25) :1456–63.

110. Sun H., Papadopoulos E. J., Hyams J. S., Griebel D., Lee J. J., Tomaino J., Mulberg A. E. Well-defined and reliable clinical outcome assessments for pediatric Crohn disease: A critical need for drug development. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015; 6(60) :729–736.

111. Syed S., Kugathasan S., Kumar A., Prince J., Schoen B. T., McCracken C., Ziegler T. R., Suchdev P. S. Use of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Assessment of Iron Deficiency in Children with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017; 5(64) :713–720.

112. Syed S., Michalski E. S., Tangpricha V., Chesdachai S., Kumar A., Prince J., Ziegler T. R., Suchdev P. S., Kugathasan S. Vitamin D Status Is Associated with Hepcidin and Hemoglobin Concentrations in Children with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2017; 9(23) :1650–1658.

113. Sýkora J., Pomahačová R., Kreslová M., Cvalínová D., Štych P., Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease.

World Journal of Gastroenterology. 2018; 25(24) :2741–2763.

114. Takaki Y., Mizuochi T., Eda K., Ishihara J., Yamashita Y. Laboratory values in Japanese children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. Pediatrics International. 2019; 7(61) :720–725.

115. Tang J., Gao X., Zhi M., Zhou H. M., Zhang M., Chen H. W., Yang Q. F., Liang Z. Z. Plateletcrit: A sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. Journal of Digestive Diseases. 2015; 3(16) :118–24.

116. Therrien A., Chapuy L., Bsat M., Rubio M., Bernard G., Arslanian E., Orlicka K., Weber A., Panzini B. P., Dorais J., Bernard E. J., Soucy G., Bouin M., Sarfati M. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease severity in adult Crohn's disease. Clinical and Experimental Immunology. 2019; 2(195) :251–264.

117. Tibble J. A., Sigthorsson G., Bridger S., Fagerhol M. K., Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000; 1(119) :15–22.

118. Towbin A. J., Sullivan J., Denson L. A., Wallihan D. B., Podberesky D. J. CT and MR enterography in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Radiographics. 2013; 7(33) :1843–60.

119. Travis S. P. L., Schnell D., Krzeski P., Abreu M. T., Altman D. G., Colombel J. F., Feagan B. G., Hanauer S. B., Lichtenstein G. R., Marteau P. R., Reinisch W., Sands B. E., Yacyshyn B. R., Schnell P., Bernhardt C. A., Mary J. Y., Sandborn W. J. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology. 2013; 5(145) :987–95.

120. Turner D., Hyams J., Markowitz J., Lerer T., Mack D. R., Evans J., Pfefferkorn M., Rosh J., Kay M., Crandall W., Keljo D., Otley A. R., Kugathasan S., Carvalho R., Oliva-Hemker M., Langton C., Mamula P., Bousvaros A., LeLeiko N., Griffiths A. M. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). Inflammatory Bowel Diseases. 2009; 8(15) :1218–1223.

121. Turner D., Mack D. R., Hyams J., LeLeiko N., Otley A., Markowitz J., Kasirer Y., Muise A., Seow C. H., Silverberg M. S., Crandall W., Griffiths A. M. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in

pediatric ulcerative colitis. Journal of Crohn’s and Colitis. 2011; 5(5) :423–9.

122. Turner D., Levine A., Walters T. D., Focht G., Otley A., López V. N., Koletzko S., Baldassano R., MacK D., Hyams J., Griffiths A. M. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017; 2(64) :254–260.

123. Urrechaga E., Bóveda O., Aguirre U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis. Journal of clinical pathology. 2018; 3(71) :259–266.

124. Urrechaga E., la Hera P. de, Aguayo F. J. Reticulocyte hemoglobin and hypochromic erythrocytes in the study of erythropoiesis in patients with inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2020; 2(80) :124–128.

125. Vermeire S., Assche G. Van, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? // Gut. 2006. Т. 55. № 3. С. 426–31.

126. Voudoukis E., Karmiris K., Oustamanolakis P., Theodoropoulou A., Sfiridaki A., Paspatis G. A., Koutroubakis I. E. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013; 10(25) :1212–6.

127. Voudoukis E., Karmiris K., Koutroubakis I. E. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: A clinical approach. World Journal of Gastroenterology. 2014; 12(20) :6–21.

128. Wallace K. L., Zheng L. B., Kanazawa Y., Shih D. Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology. 2014; 1(20) :6–21.

129. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests. / Wallach J., 8th ed.-е изд., Lippincott Williams &Wilkins, 2007.

130. Wassenaer E. A. Van, Voogd F. A. E. De, Rijn R. R. Van, Lee J. H. Van Der, Tabbers M. M., Etten-Jamaludin F. S. Van, Gecse K. B., Kindermann A., Meij T. G. J. De, D’Haens G. R., Benninga M. A., Koot B. G. P. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound in Detecting Intestinal Inflammation in Paediatric IBD Patients - A Systematic Review. Journal of Crohn’s and Colitis. 2019; 12(13) :1501–1509.

131. Wéra O., Lancellotti P., Oury C. The Dual Role of Neutrophils in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Clinical Medicine. 2016; 12(5) :118.

132. Werner L., Sturm A., Roggenbuck D., Yahav L., Zion T., Meirowithz E., Ofer A., Guzner-Gur H., Tulchinsky H., Dotan I. Antibodies against glycoprotein 2 are novel markers of intestinal inflammation in patients with an ileal pouch. Journal of Crohn's and Colitis. 2013; 11(7) :522–32.

133. Wilson D. C., Russell R. K. Overview of paediatric IBD. Seminars in Pediatric Surgery. 2017; 6(26) :344–348.

134. Wiskin A. E., Fleming B. J., Wootton S. A., Beattie R. M. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2012; 6(6) :687–91.

135. Xu M., Cen M., Chen X., Chen H., Liu X., Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. BioMed Research International. 2019; (2019).

136. Ye Y., Manne S., Treem W. R., Bennett D. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates from Large National Databases in the United States, 2007-2016. Inflammatory Bowel Diseases. 2020; 4(26) :277–281.

137. Yüksel O., Helvac K., Basar Ö., Köklü S., Caner S., Helvac N., Abayl E., Altparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: Mean platelet volume. Platelets. 2009; 4(20) :277–81.

138. Zakeri N., Pollok R. C. G. Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology. 2016; 7(22) :2165–78.

139. Zammit S. C., Ellul P., Girardin G., Valpiani D., Nielsen K. R., Olsen J., Goldis A., Lazar D., Shonová O., Nováková M., Sebastian S., Whitehead E., Carmona A., Martinez-Cadilla J., Dahlerup J. F., Kievit A. L. H., Thorsgaard N., Katsanos K. H., Christodoulou D. K., Magro F., Salupere R., Pedersen N., Kjeldsen J., Carlsen K., Ioannis K., Bergemalm D., Halfvarson J., Duricova D., Bortlik M., Collin P., Oksanen P., Kiudelis G., Kupcinskas L., Kudsk K., Andersen V., O'Morain C., Bailey Y., Doron S., Shmuel O., Almerz S., Arebi N., Misra R., Čuković-Čavka S., Brinar M., Munkholm P.,

Vegh Z., Burisch J. Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort: An Epi-IBD study. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2018; 11(30) :1297–1303.

140. Zareifar S., Farahmand Far M. R., Golfeshan F., Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2014; 3(28) :245–8.

141. Zhou G., Yu L., Fang L., Yang W., Yu T., Miao Y., Chen M., Wu K., Chen F., Cong Y., Liu Z. CD177+ neutrophils as functionally activated neutrophils negatively regulate IBD. Gut. 2018; 6(67) :1052–1063.

142. Zhou G. X., Liu Z. J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease // Journal of Digestive Diseases. 2017. T. 18. № 9. C. 495–503.

143. Zhu Q., Li F., Wang J., Shen L., Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. PLoS ONE. 2016; 3(11).

144. Ziade F., Rungoe C., Kallemose T., Paerregaard A., Wewer A. V., Jakobsen C. Biochemical Markers, Genotype, and Inflammation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Study. Digestive Diseases. 2019; 2(37) :120–146.