

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.34-002.253

Семикина Е.Л.^{1,2}, Цветкова В.С.¹, Потапов А.С.^{1,2}, Копыльцова Е.А.¹, Фисенко А.П.¹, Акулова С.С.¹,
Сурков А.Н.¹, Лохматов М.М.^{1,2}, Вершинина М.Г.¹

Динамика лейкоцитарных показателей крови при различной активности воспалительных заболеваний кишечника у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Цель: установить закономерности изменений лейкоцитарных показателей крови для определения их диагностической значимости при различной активности болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) у детей.

Материалы и методы. Обследовано 370 детей (198 мальчиков, 172 девочки) в возрасте 5–18 лет с воспалительными заболеваниями кишечника. Определяли лейкоцитарные показатели крови, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), содержание фекального кальпротектина (ФК). Изменения клинической активности БК и ЯК у детей устанавливали с помощью педиатрических индексов активности: PCDAI и PUCAI соответственно. Анализ эндоскопической активности у 160 больных с БК и ЯК проводили по шкалам SES-CD и UCEIS соответственно.

Результаты. При повышении клинической активности БК у детей абсолютные уровни лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов существенно не изменялись, при этом значимо повышалась реактивность нейтрофилов. У больных с высокой эндоскопической активностью БК выявлено увеличение абсолютного числа моноцитов и реактивности нейтрофилов. У больных с высокой клинической активностью ЯК установлено увеличение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. При этом увеличивались гранулярность и реактивность нейтрофилов от ремиссии до умеренной и высокой клинической активности ЯК. У детей с высокой эндоскопической активностью ЯК увеличивались число лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов и моноцитов. При этом существенно повышалась гранулярность нейтрофилов по мере нарастания эндоскопической активности ЯК от ремиссии к умеренной активности. Лейкоцитарные показатели больных ЯК умеренно коррелировали с уровнями ФК, а абсолютное число нейтрофилов было тесно связано с его содержанием. Гранулярность и реактивность нейтрофилов положительно коррелировали с уровнями СОЭ и СРБ у детей с БК и концентрациями СРБ у детей с ЯК.

Заключение. Установленные закономерности изменений количественного состава лейкоцитов и их функциональных свойств (реактивности и гранулярности) непосредственно определяются различной активностью воспалительных заболеваний кишечника у детей и имеют диагностическое значение.

Ключевые слова: язвенный колит; болезнь Крона; дети; эндоскопическая активность; лейкоциты; нейтрофилы; автоматизированный анализ крови

Для цитирования: Семикина Е.Л., Цветкова В.С., Потапов А.С., Копыльцова Е.А., Фисенко А.П., Акулова С.С., Сурков А.Н., Лохматов М.М., Вершинина М.Г. Динамика лейкоцитарных показателей крови при различной активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(3): 148–156. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-148-156>

Для корреспонденции: Цветкова Валерия Сергеевна, врач-педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: tsvetkova.valerie@gmail.com

Участие авторов: Семикина Е.Л., Цветкова В.С., Потапов А.С. — концепция и дизайн исследования; Цветкова В.С., Сурков А.Н., Лохматов М.М., Копыльцова Е.А., Акулова С.С., Вершинина М.Г. — сбор и обработка материала; Цветкова В.С., Семикина Е.Л. — статистическая обработка, написание текста; Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Потапов А.С. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.05.2021
Принята в печать 23.06.2021
Опубликована 16.07.2021

Elena L. Semikina^{1,2}, Valeriya S. Tsvetkova¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Elena A. Kopyltsova¹, Andrey P. Fisenko¹,
Svetlana S. Akulova¹, Andrey N. Surkov¹, Maksim M. Lokhatov^{1,2}, Marina G. Vershinina¹

Dynamics of leukocytic blood parameters depending on the activity of inflammatory bowel disease in children

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Aim: to establish the patterns of changes in leukocyte blood parameters to determine their diagnostic significance in the different activity of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in children.

Materials and methods. 370 5–18-year children (198 boys, 172 girls) with inflammatory bowel disease (IBD) were examined. Leukocytic blood parameters, concentrations of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), faecal calprotectin (FC) levels were determined. Changes in clinical activity in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) cases were determined using pediatric activity indices: PCDAI and PUCAI, respectively. Analysis of endoscopic activity in 160 CD and UC patients was determined using the scales: SES-CD and UCEIS, respectively.

Results. It was found that with an increase in the clinical activity of CD in children, the absolute numbers of leukocytes, lymphocytes and monocytes did not change significantly. In contrast, a significant increase in neutrophil reactivity was noted. In patients with high endoscopic CD activity an increase in the absolute number of monocytes and neutrophil reactivity was found. In patients with high clinical activity of UC, an increase in the number of leukocytes and the absolute number of neutrophils was found. At the same time, the granularity and reactivity of neutrophils increased from remission to moderate and high clinical activity of UC. In children with high endoscopic UC activity, the number of leukocytes, the absolute number of neutrophils and monocytes increased. At the same time, the granularity of neutrophils significantly increased as the endoscopic activity of UC increased from remission to moderate activity. Leukocyte parameters in UC patients correlated moderately with FC level, and the absolute number of neutrophils was closely related to its content. The granularity and reactivity of neutrophils positively correlated with ESR and CRP levels in children with CD and CRP concentrations in children with UC.

Conclusion. The established patterns of changes in the quantitative composition of leukocytes and their functional properties (reactivity and granularity) are directly determined by the different activity of IBD in children and have diagnostic value

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's diseases; children; endoscopic activity; leukocytes; neutrophils; automated blood analysis

For citation: Semikina E.L., Tsvetkova V.S., Potapov A.S., Kopyltsova E.A., Fisenko A.P., Akulova S.S., Surkov A.N., Lokmatov M.M., Vershinina M.G. Dynamics of leukocytic blood parameters depending on the activity of inflammatory bowel disease in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(3): 148–156. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-148-156>

For correspondence: Valeria S. Tsvetkova, MD, pediatrician, post-graduate student of the Gastroenterology department with the hepatological group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: tsvetkova.valerie@gmail.com

Contribution: Semikina E.L., Tsvetkova V.S., Potapov A.S. — research concept and design; Tsvetkova V.S., Surkov A.N., Lokmatov M.M., Kopyltsova E.A., Akulova S.S. — collection and processing of material; Tsvetkova V.S., Semikina E.L. — statistical processing; Tsvetkova V.S., Semikina E.L. — text writing; Fisenko A.P., Semikina E.L., Potapov A.S. — editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Information about the authors:

Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>
Tsvetkova V.S., <https://orcid.org/0000-0002-8162-2957>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Kopyltsova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5022-3304>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Akulova S.S., <https://orcid.org/0000-0001-5986-475X>
Surkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>
Lokmatov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>
Vershinina M.G., <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 21, 2021

Accepted: June 23, 2021

Published: July 16, 2021

Рост заболеваемости болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) у детей и расширение возможностей терапии этих форм патологии делают актуальным мониторинг терапии и поиск неинвазивных критериев активности этих заболеваний [1, 2]. Совершенствование лабораторных технологий повышает информативность анализов и даёт возможность использовать в клинической практике новые показатели. Это в полной мере относится к характеристикам лейкоцитов крови, для которых стала возможной стандартизованная лабораторная оценка не только количественных показателей, но и ряда параметров, отражающих внутреннюю структуру клеток. Качественные характеристики всех групп лейкоцитов определяются с помощью технологии проточной гемоцитометрии по данным лазерного сканирования клеток и внутриклеточного окрашивания [3, 4]. Клинический интерес вызывают характеристики нейтрофилов, по которым можно оценивать изменения гранулярности и получать характеристики клеточной активности. Технология автоматизированного анализа клеток крови «Sysmex XN» позволяет оценивать гранулярность нейтрофилов NE-SSC по среднему каналу бокового светорассеяния лазерного

луча SI (scattering intensity) и реактивность нейтрофилов NE-SFL по интенсивности флуоресцентного сигнала при внутриклеточном окрашивании нуклеиновых кислот FI (fluorescence intensity) [3]. Данные по клинической значимости этих показателей единичные и относятся в основном к диагностике системного воспаления [5, 6].

Цель исследования: установить закономерности изменений лейкоцитарных показателей крови для определения их диагностической значимости при различной активности БК и ЯК у детей.

Материалы и методы

В клинических условиях комплексно обследовано 370 детей (198 мальчиков, 172 девочки) в возрасте 5–18 лет с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Критерии включения:

- возраст от 5 лет до 17 лет 11 мес;
- подтверждённый диагноз БК или ЯК;
- согласие законных представителей ребёнка и пациента (при достижении 14 лет) на участие в исследовании;
- подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих иммуноопосредованных и/или генетически детерминированных заболеваний;
- другие причины мальабсорбции;
- наличие болезней обмена веществ;
- острые инфекционные болезни;
- отсутствие согласия законных представителей ребёнка и пациента (при достижении 14 лет) на участие в исследовании.

Данные клинического анализа крови и определений концентраций С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина (ФК) анализировали одновременно с оценкой клинической и эндоскопической активности ВЗК у детей. Определение клинической активности БК проводили с применением педиатрического индекса активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index — PCDAI), а ЯК — с помощью педиатрического индекса активности язвенного колита у детей (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index — PUCAI). Эндоскопическую активность у детей с БК оценивали по шкале Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), ЯК — по шкале Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Илеоколоноскопию проводили видеоколоноскопиями «Olympus» или «Fujinon».

Клинические анализы крови выполняли с помощью автоматического анализатора крови «Sysmex XN 1000» методом проточной гемоцитометрии с определением полной лейкоцитарной формулы (5 Diff). Вместе с рутинными показателями крови определялись дополнительные параметры: гранулярность нейтрофилов NE-SSC и реактивность нейтрофилов NE-SFL, согласно рекомендациям производителя нормальный диапазон показателя гранулярности нейтрофилов составляет 142,8–159,3 SI, реактивности — 39,8–51,0 FI [3].

Показатели СОЭ определяли на автоматическом анализаторе «Roller Alifax», СРБ — на анализаторе «BC Uni-Cel 800». Общее количество лейкоцитов и абсолютные числа нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, а также показатели гранулярности и реактивности нейтрофилов (NE-SSC и NE-SFL соответственно) при обработке данных сопоставляли с уровнями СОЭ и СРБ. Содержание кальпротектина в копрофильтратах определяли методом латеральной иммунохроматографии («Bühlmann Quantum Blue Calprotectin Assay»).

Все полученные данные были обработаны статистически с использованием прикладных программ «SPSS Statistics v.26» («StatSoft Inc.»). При проверке переменных на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка получено распределение, отличное от нормального, в связи с чем были определены медиана, 25-й и 75-й перцентили показателей. Различия между группами оценивали при помощи критерия Краскела–Уоллиса, при обнаружении значимых различий проводили сравнение с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони (post-hoc анализ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи двух признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Функциональные связи оценивали по шкале Чеддока: при коэффициенте корреляции $< 0,1$ отмечали отсутствие связей, 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.

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом. Исследование выполнено в рамках

темы НИР «Совершенствование методов диагностики и контроля эффективности терапии ВЗК и хронических заболеваний печени у детей» АААА-А19-119012590197-5.

Результаты

С учётом повторных госпитализаций в исследование включены данные 630 анализов крови (270 — от 150 пациентов с БК и 360 — от 220 больных ЯК). У детей с ЯК согласно шкале PUCAI 137 анализов были выполнены в клинической ремиссии (0–10 баллов), 131 — при минимальной/низкой активности (11–34 балла), 50 — при умеренной (35–64 балла) и 42 — при высокой (>65 баллов). У детей с БК по шкале PCDAI 105 анализов были выполнены в клинической ремиссии (0–10 баллов), 115 — при низкой/умеренной активности (11–30 баллов), 50 — при высокой активности (>30 баллов).

У 160 детей по клиническим показаниям проведено эндоскопическое обследование (илеоколоноскопия), из них было 80 больных (42 мальчика и 38 девочек) с ЯК и 80 пациентов (46 мальчиков и 34 девочки) с БК. У детей с ЯК по шкале UCEIS установлено, что 12 больных находились в стадии ремиссии, 40 — имели минимальную, 23 — умеренную, 5 — высокую эндоскопическую активность. У детей с БК по шкале SES-CD выявлено, что 26 пациентов находились в стадии ремиссии, 20 имели минимальную эндоскопическую активность, 18 — умеренную, 16 — высокую.

Изменения лабораторных показателей у детей с различной клинической активностью болезни Крона представлены в **табл. 1**.

При повышении степени клинической активности БК основные показатели лейкоцитов крови оставались в пределах нормы, при это не было выявлено существенной динамики абсолютных чисел лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов. В то же время показатели СОЭ и СРБ повышались и у детей с высокой клинической активностью БК медиана вышла за границы нормы. Медианы показателя гранулярности нейтрофилов находились в пределах известного диапазона нормы. При этом установлено увеличение реактивности нейтрофилов: медианы составили 49,8–50,9–52,4 FI по мере нарастания клинической активности БК.

Изменения изучаемого комплекса параметров в зависимости от эндоскопической активности БК представлены в **табл. 2**.

Как показано в **табл. 2**, у детей с различной эндоскопической активностью БК не выявлено значимых изменений количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Абсолютное число моноцитов умеренно увеличивалось только у детей с высокой активностью БК. Медиана реактивности нейтрофилов незначительно вышла за пределы верхней границы нормы у детей с умеренной и высокой степенью эндоскопической активности БК. У них установлено повышение СОЭ, которое было значимым только у больных с высокой активностью БК. Повышение содержания ФК было связано с нарастанием клинической и эндоскопической активности БК у детей.

При проведении корреляционного анализа данных выявлены некоторые значимые взаимосвязи (**рис. 1**).

При этом тесная значимая корреляция ($\rho = 0,712$; $p < 0,001$) установлена между концентрациями ФК и эндоскопической активностью БК. Обнаружение заметной положительной связи показателей СОЭ и СРБ с индексом клинической и эндоскопической активности БК впол-

Таблица 1/ Table 1

Изменения лабораторных показателей у детей с различной клинической активностью БК
Changes in laboratory parameters in children with different clinical activity of the Crohn's disease

Лабораторный показатель Index	Степень клинической активности БК (PCDAI) The degree of clinical activity of CD (PCDAI)						p
	ремиссия (1) remission (1)		умеренная (2) moderate (2)		высокая (3) high (3)		
	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /liter	6.9 [5.4–8.0]	2.2–13.7	7.2 [5.7–9.7]	2.5–25.0	8.0 [6.0–11.3]	3.6–14.1	p _{K–Y} = 0.016 p _{1–3} = 0.047
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /liter	3.1 [2.4–3.8]	0.4–9.8	3.5 [2.8–4.9]	0.3–13.6	4.5 [3.3–6.4]	1.6–9.8	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{1–2} = 0.001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /liter	2.5 [1.8–3.5]	0,8–6,6	2.4 [1.9–3.3]	0.7–17.2	2.3 [1.5–3.3]	0.5–5.0	p _{K–Y} = 0.644
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /liter	0.6 [0.5–0.8]	0.2–2.6	0.8 [0.5–0.9]	0.1–1.7	0.9 [0.6–1.1]	0.3–1.5	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{1–2} = 0.003
NE-SSC (SI)	152.6 [148.7–154.7]	142,0–159,9	152.9 [151.0–155.4]	144.2–162.7	156.9 [154.5–158.7]	147.0–161.6	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{2–3} < 0.001
NE-SFL (FI)	49.5 [47.9–52.2]	41.1–71.8	50.8 [48.3–53.4]	44.3–60.6	52.4 [50.8–55.2]	47.2–67.4	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{2–3} = 0.016
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	2.5 [2.0–8.0]	2.0–21.0	15.0 [9.0–18.0]	2.0–48.0	26.0 [14.0–45.5]	9.0–75.0	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{1–2} = 0.002
СРБ, мг/л CRP, mg/liter	0.5 [0.5–1.8]	0.1–31.5	1.8 [0.5–10.5]	0.5–112.9	19.1 [5.6–29.9]	0.5–97.0	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{1–2} < 0.001 p _{2–3} < 0.001
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	79.5 [15.0–355.0]	15.0–3600.0	363.0 [75.0–1037.5]	15.0–3544.0	871.5 [641.5–1532.0]	171.0–3510.0	p _{K–Y} < 0.001 p _{1–3} < 0.001 p _{1–2} = 0.004

Примечание. p_{K-Y} — критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении показателей между группами приведены только значимые различия.

Note. p_{K-W} — Kruskal–Wallis criterion. When comparing the indices between the groups, only significant differences are shown.

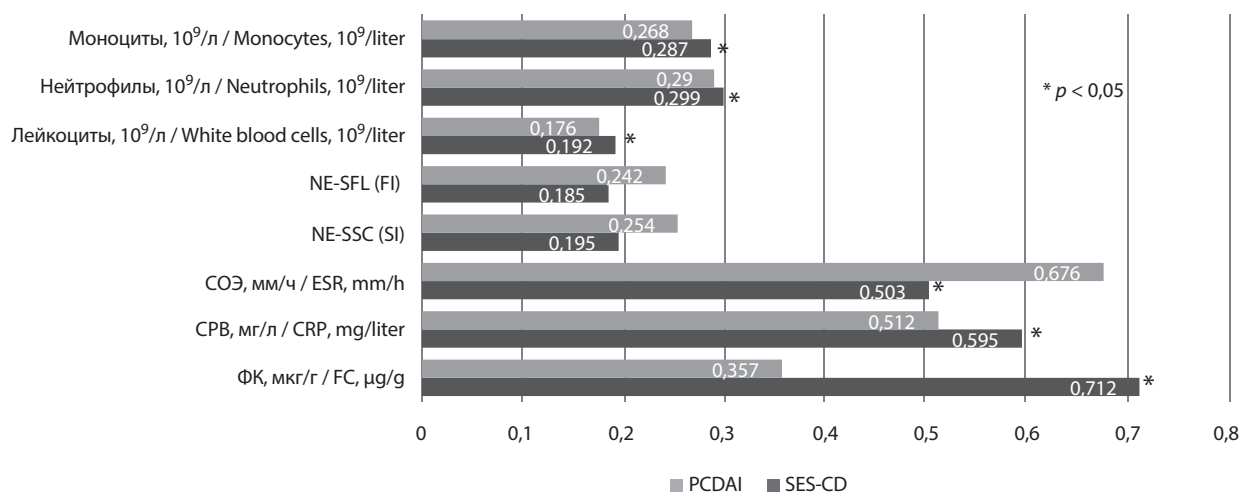


Рис. 1. Корреляции лабораторных показателей с клиническим и эндоскопическим индексами активности БК.

Fig. 1. Correlations of laboratory parameters with clinical and endoscopic indices of the Crohn's disease activity.

не отражает диагностическое значение этих показателей. Для изучаемого комплекса лейкоцитарных показателей у детей с БК в основном получены корреляции, характеризующие слабые положительные связи (**рис. 1**).

Изменения лабораторных показателей у детей с различной клинической активностью ЯК представлены в

табл. 3. Средние значения числа лейкоцитов вышли за пределы нормальных показателей только у детей с высокой клинической активностью ЯК, у этих же больных отмечено увеличение абсолютного числа нейтрофилов. У пациентов с меньшей клинической активностью ЯК повышения этих показателей не отмечено. Показатель гра-

Таблица 2/ Table 2

Изменения лабораторных показателей у детей с различной эндоскопической активностью БК (SES-CD)
Changes in laboratory parameters in children with different endoscopic activity of the Crohn's disease (SES-CD)

Лабораторный показатель Index	Степень эндоскопической активности БК (SES-CD) The degree of endoscopic activity of Crohn's disease (SES-CD)								p
	ремиссия (1) remission (1)		минимальная (2) minimum (2)		умеренная (3) moderate (3)		высокая (4) high (4)		
	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /liter	7.1 [5.7–8.9]	3.6–13.4	7.1 [5.8–7.7]	4.0–13.6	7.6 [6.3–11.1]	5,1–12,1	8.3 [6.9–12.8]	4.3–22.1	p _{K-y} = 0.301
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /liter	3.1 [2.3–5.0]	1.3–8.7	4.0 [2.9–4.7]	2.2–10.5	4.0 [3.2–5.2]	2.5–8.8	4.5 [3.1–7.0]	2.7–10.3	p _{K-y} = 0.093
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /liter	2.9 [2.1–3.5]	1.4–5.3	2.2 [1.9–2.6]	0.8–3.7	2.2 [1.4–2.8]	0.8–4.3	2.1 [1.2–3.7]	0.5–17.1	p _{K-y} = 0.187
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /liter	0.6 [0.5–0.8]	0.2–1.3	0.6 [0.5–0.8]	0,3–0.9	0.6 [0.5–1.0]	0.3–1.5	1.0 [0.7–1.2]	0.5–1.7	p _{K-y} = 0.007 p ₁₋₄ = 0.036 p ₂₋₄ = 0.005
NE-SSC (SI)	153.1 [151.6–154.7]	146.4 –159.2	152.0 [147.6–153.0]	142.0– 159.9	154.9 [151.4–156.9]	147.0–160.9	154.9 [151.8–157.2]	147.0– 161.6	p _{K-y} = 0.050
NE-SFL (FI)	50.0 [49.3–52.2]	42.3–55.0	50.0 [47.4–52.2]	41.1–57.9	51.3 [49.2–53.2]	46.4–60.0	51.99 [50.3–53.0]	47.2– 67.4	p _{K-y} = 0.183
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	4.0 [2.0–10.0]	2.0–21.0	10.0 [2.5–14.5]	2.0–31.0	16.5 [9.0–24.5]	2.0–48.0	19.0 [13.0–50.0]	7.0–75.0	p _{K-y} = 0.003 p ₁₋₄ = 0.005
СРБ, мг/л CRP, mg/liter	0.5 [0.5–3.0]	0.5–14.0	0.5 [0.5–1.1]	0.5–25.2	12.3 [1.6–19.9]	0.5–82.8	21.4 [11.2–41.2]	0.8–89.2	p _{K-y} < 0.001 p ₁₋₃ = 0.013 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₃ = 0.016 p ₂₋₄ < 0.001
Фекальный каль- протектин, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	61.0 [15.0–100.0]	15.0– 1065.0	134.0 [78.0–619.0]	15.0– 1990.0	880.0 [512.0– 1625.0]	15.0–2480.0	989.0 [854.0– 1370.0]	167.0– 4990.0	p _{K-y} < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₃ = 0.040 p ₂₋₄ = 0.006 p ₁₋₃ < 0.001

Примечание. p_{K-Y} — критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении показателей между группами приведены только значимые различия.

Note. p_{K-W} — Kruskal–Wallis criterion. When comparing the indices between the groups, only significant differences are shown.

нулярности нейтрофилов NE-SSC обнаружил лишь тенденцию к повышению по мере нарастания индекса клинической активности от ремиссии до умеренной активности. Аналогично изменялась реактивность нейтрофилов NE-SFL у детей с различной активностью ЯК. СОЭ у детей с активным ЯК существенно не изменялась, а концентрации СРБ и ФК были увеличены только у больных с высокой клинической активностью ЯК (табл. 4).

Медиана числа лейкоцитов у детей с ЯК существенно не зависела от эндоскопической активности ЯК. При этом лишь число моноцитов существенно зависело от эндоскопической активности ЯК. Гранулярность нейтрофилов у больных ЯК была значимой только при умеренной эндоскопической активности. Медиана показателя реактивности нейтрофилов у детей с ЯК существенно не изменялась.

При проведении корреляционного анализа лабораторных показателей больных ЯК с индексами клинической и эндоскопической активности были установлены значимые умеренные связи (рис. 2).

При этом тесная корреляция уровней ФК с индексом эндоскопической активности ЯК имеет диагностическое значение. Отмечены также умеренные корреляции между СОЭ и СРБ у пациентов с ЯК. Реактивность и гранулярность нейтрофилов у больных ЯК слабо коррелировали с

индексами клинической и эндоскопической активности болезни (рис. 2).

Изменения корреляций уровня ФК с лабораторными показателями представлены на рис. 3. Корреляции показателей СОЭ с уровнем ФК соответствуют умеренной связи, корреляция СРБ — умеренная для ЯК и заметная для БК. При этом лейкоцитарные показатели (в том числе NE-SFL и NE-SSC) коррелировали с концентрациями ФК — в основном с умеренной силой связи, и только у абсолютноного числа нейтрофилов у детей с ЯК корреляции с уровнем ФК соответствовали заметной связи. При анализе связей между показателями гранулярности и реактивности нейтрофилов и СОЭ и СРБ у детей с БК и ЯК были выявлены умеренные корреляции (рис. 3).

Обсуждение

В патогенезе воспалительных заболеваний важную роль играют элементы системы врожденного иммунитета, в первую очередь нейтрофильные лейкоциты. Это в полной мере относится к ВЗК, в патогенезе которых вместе с компонентами системы мукозального иммунитета активно участвуют клетки врожденного иммунитета — макрофаги/моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки, а также клетки адаптивного иммунитета и продуцируемые ими цитокины [7]. В работах по оценке ла-

Таблица 3/ Table 3

Изменения лабораторных показателей у детей с различной клинической активностью ЯК (PUCAI)
Changes in laboratory parameters in children with different clinical activity of ulcerative colitis (PUCAI)

Лабораторный показатель Index	Степень клинической активности ЯК (PUCAI) The degree of clinical activity of UC (PUCAI)								p
	ремиссия (1) remission (1)		минимальная (2) minimum (2)		умеренная (3) moderate (3)		высокая (4) high (4)		
	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /liter	6.8 [5.6–8.1]	3.4–20.8	7.2 [5.8–9.3]	3.7–30.9	10.1 [7.5–12.6]	4.2–19.8	13.2 [8.6 –14.6]	3.3–29.2	p _{K-Y} < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ = 0.001 p ₂₋₃ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /liter	3.0 [2.3–4.0]	1.0–10.0	3.4 [2.4–4.9]	0.9–27.2	4.6 [3.4 –6.8]	1.1–12.5	7.1 [5.5–10.0]	1.5–16.1	p _{K-Y} < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ = 0.001 p ₂₋₃ = 0.009 p ₁₋₃ < 0.001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /liter	2.6 [2.1–3.3]	1.2–12.8	2.4 [1.8–3.0]	1.0–10.5	2.9 [2.1–4.6]	1.1–10.9	2.8 [1.6–4.7]	1.2–15.5	p _{K-Y} = 0.026 p ₂₋₃ = 0.018
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /liter	0.6 [0.5–0.8]	0.2–2.3	0.7 [0.5–0.9]	0.3–1.8	0.9 [0.7–1.2]	0.3–2.2	1.0 [0.8–1.3]	0.3–3.5	p _{K-Y} < 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]	143.1– 163.3	152.6 [150.1–155.5]	142.5– 161.5	154.6 [152.2–159.0]	149.4– 161.1	155.5 [151.3– 159.5]	147.3– 165.3	p _{K-Y} < 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]	41.5–58.1	51.0 [48.8–54.2]	44.2– 61.4	52.7 [51.1–56.9]	48.6– 63.6	53.5 [50.1–55.4]	42.0–62.6	p _{K-Y} < 0.001 p ₁₋₄ = 0.004 p ₁₋₃ < 0.001 p ₁₋₂ = 0.007
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	4,0 [2,0–8,0]	2,0–28,0	14,0 [6,5–24,0]	2,0–74,0	12,5 [7,0–17,5]	2,0–72,0	13,0 [8,0–27,0]	4,0–55,0	p _{K-Y} = 0.001 p ₁₋₄ = 0.010 p ₁₋₂ = 0.004
СРБ, мг/л CRP, mg/liter	0.5 [0.5–0.5]	0.0–48.0	0.7 [0.5–3.8]	0.3–49.0	3.6 [0.5–13.1]	0.1–58.0	8.3 [1.8–13.9]	0.5–68.8	p _{K-Y} < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ = 0.014 p ₁₋₃ < 0.001 p ₁₋₂ < 0.001
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	196.0 [42.5–670.0]	15.0– 4160.0	659.0 [125.0–1681.5]	15.0– 4405.0	875.5 [335.0– 2956.0]	41.0– 4990.0	3160.0 [2162.5– 3540.0]	1165.0– 3920.0	p _{K-Y} < 0.001 p ₁₋₄ = 0.025 p ₁₋₃ < 0.001 p ₁₋₂ = 0.001

Примечание. p_{K-Y} — критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении показателей между группами приведены только значимые различия.

Note. p_{K-W} — Kruskal–Wallis criterion. When comparing the indices between the groups, only significant differences are shown.

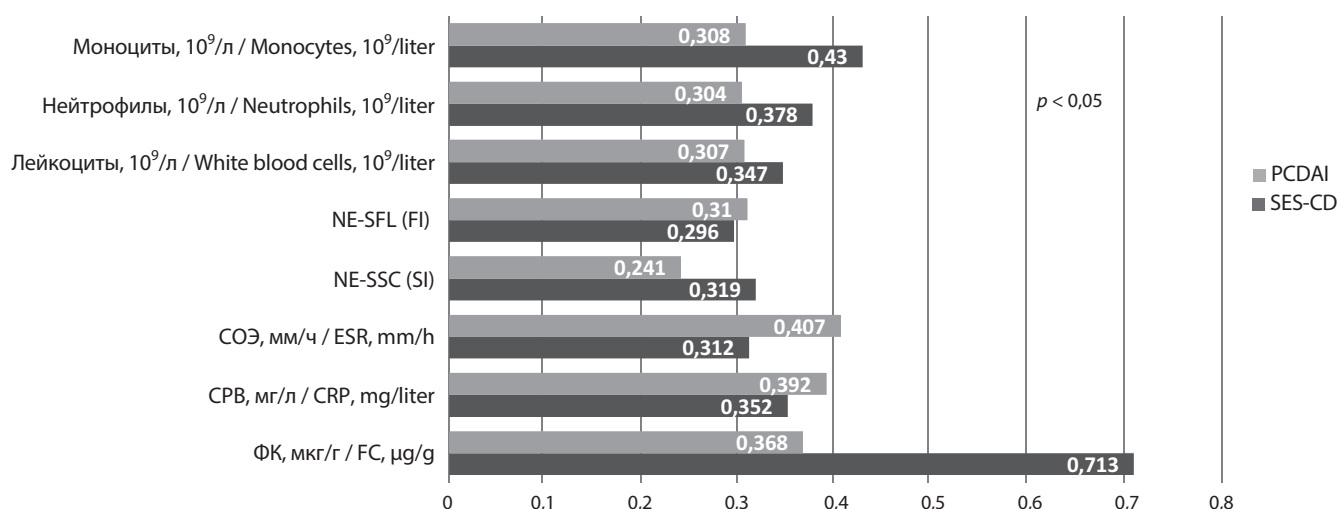


Рис. 2. Корреляции лабораторных показателей с клиническим и эндоскопическим индексами активности ЯК.

Fig. 2. Correlations of laboratory indices with clinical and endoscopic index of UC activity.

Таблица 4/ Table 4

Изменения лабораторных показателей у детей с различной эндоскопической активностью язвенного колита (UCEIS)
Changes in laboratory parameters in children with different endoscopic activity of ulcerative colitis (UCEIS)

Лабораторный показатель Index	Степень эндоскопической активности ЯК (UCEIS) Degree of UC endoscopic activity (UCEIS)								p
	ремиссия (1) remission (1)		минимальная (2) minimum(2)		умеренная (3) moderate (3)		высокая (4) high(4)		
	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	Me [Q ₁ –Q ₃]	Min–Max	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /liter	6.4 [5.3–8.8]	4.6–10.5	6.9 [6.2–8.4]	5.0–12.2	9.5 [6.3–14.1]	5.0–18.8	11.3 [11.2–24.4]	6.2–29.2	p _{K–y} = 0.011 p _{1–4} = 0.047
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /liter	3.5 [2.7–4.3]	2.0–5.6	3.2 [2.4–4.4]	1.7–8.8	5.9 [3.2–9.9]	1.8–12.4	7.1 [5.4–15.8]	3.7–16.1	p _{K–y} = 0.002 p _{2–4} = 0.027 p _{2–3} = 0.020
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /liter	2.1 [1.8–3.1]	1.2–5.5	2.6 [2.0–3.1]	1.5–5.3	2.2 [1.7–2.8]	1.0–5.5	4.5 [2.8–5.2]	1.8–10.5	p _{K–y} = 0.138
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /liter	0.5 [0.4–0.7]	0.4–1.0	0.7 [0.6–0.8]	0.3–1.5	0.9 [0.7–1.0]	0.3–1.5	1.2 [1.1–2.1]	0.6–3.1	p _{K–y} = 0.001 p _{1–4} = 0.008 p _{1–3} = 0.011
NE-SSC (SI)	149.8 [148.0–153.5]	146.2–157.3	154.2 [149.9–155.3]	145.0–161.9	154.7 [152.2–157.7]	149.1–160.6	154.2 [148.4–159.0]	145.6–161.1	p _{K–y} = 0.045 p _{1–3} = 0.045
NE-SFL (FI)	50.6 [49.9–50.8]	44.2–54.6	50.5 [47.7–52.6]	41.9–59.4	52.4 [49.1–54.3]	47.4–64.2	53.9 [50.3–55.8]	50.0–63.6	p _{K–y} = 0.105
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	2.0 [2.0–8.0]	2.0–20.0	8.0 [4.0–19.0]	2.0–74.0	9.5 [7.0–14.0]	2.0–72.0	31.0 [27.0–35.0]	17.0–55.0	p _{K–y} = 0.002 p _{1–4} = 0.001
СРБ, мг/л CRP, mg/liter	0.5 [0.5–0.5]	0.5–2.9	0.5 [0.5–3.4]	0.5–37.0	1.0 [0.5–3.6]	0.1–16.0	31.7 [27.5–33.7]	6.5–55.8	p _{K–y} < 0.001 p _{1–4} < 0.001 p _{2–4} = 0.003 p _{3–4} = 0.008
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	35.5 [15.5–45.5]	15.0–242.0	370.0 [114.5–829.5]	15.0–3304.0	1670.0 [907.5–2905.0]	15.0–3504.0	2400.5 [1079.0–3895.5]	993.0–4155.0	p _{K–y} < 0.001 p _{1–4} < 0.001 p _{2–3} = 0.007 p _{1–3} < 0.001 p _{1–2} = 0.002

Примечание. p_{K-Y} — критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении показателей между группами приведены только значимые различия.

Note. p_{K-W} — Kruskal–Wallis criterion. When comparing the indices between the groups, only significant differences are shown.

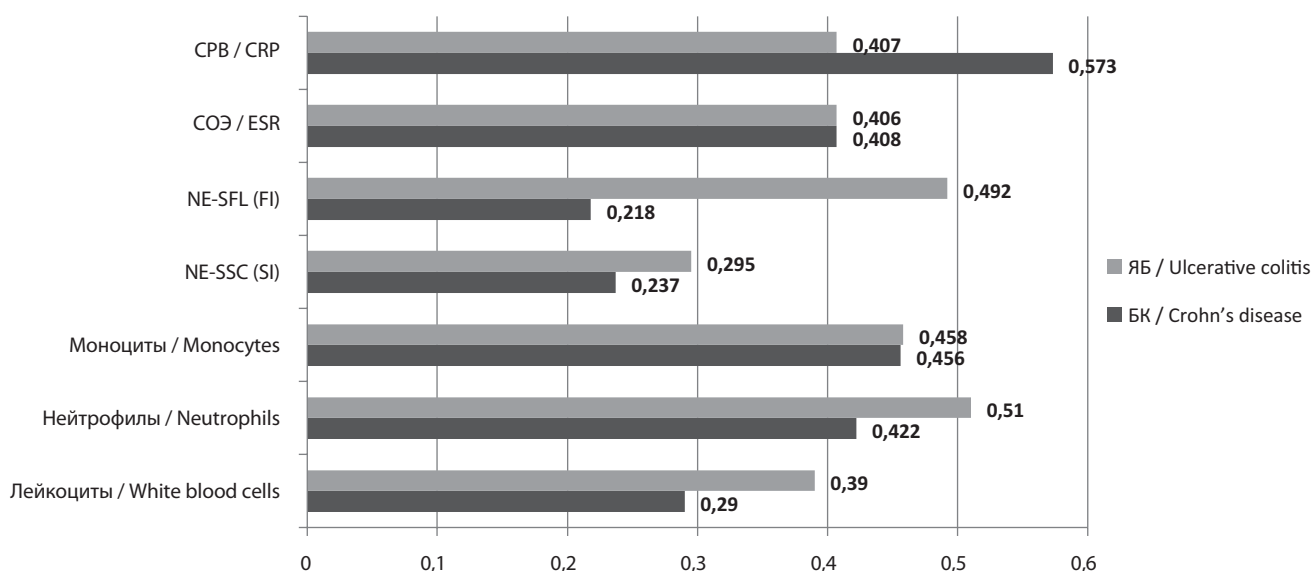


Рис. 3. Корреляции уровней ФК с лабораторными показателями у детей с ВЗК.

Fig. 3. Correlations of faecal calprotectin levels with laboratory parameters in children with inflammatory bowel diseases.

лабораторных изменений ВЗК чаще всего анализируются СОЭ и СРБ, реже учитывается общее число лейкоцитов [1, 8]. Однако информативность СОЭ явно недостаточна у больных ВЗК [9, 10].

При определении активности ВЗК особое внимание уделяется нейтрофилам и моноцитам как клеткам врожденного иммунитета, которые активируются на самых ранних стадиях иммунного ответа. У детей при ВЗК вы-

явлено значимое увеличение нейтрофилов при воспалении и восстановлении слизистой оболочки кишечника [11–15]. Однако показатель абсолютного числа нейтрофилов не рассматривается при ВЗК как потенциально информативный [1, 2, 8, 9]. Со значительным числом нейтрофилов в кишечной стенке и в просвете кишечника, а точнее с интенсивностью их разрушения при воспалении, связаны изменения концентраций таких значимых биомаркёров ВЗК, как ФК, лактоферрин, нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза и др. [16–19]. Однако есть данные о значимой роли нейтрофилов и вырабатываемых ими медиаторов в процессах репарации и восстановления слизистой [12, 14].

Установленные нами закономерности свидетельствуют о том, что диагностические перспективы для определения активности ВЗК у детей имеет анализ качественных характеристик нейтрофилов. При ВЗК описаны изменения экспрессии мембранных рецепторов нейтрофилов в крови и кишечной стенке, отражающие их активацию — CD64, CD177 и некоторые другие [20, 21]. При проточной гемцитометрии информативность обнаружена у показателей анизоцитоза моноцитов и нейтрофилов [4, 22], а также гранулярности и реактивности нейтрофилов соответственно [5, 23]. Показатели автоматизированного анализа крови широко доступны и не требуют для выполнения длительного времени и существенных затрат, что определяет перспективы использования расширенных нейтрофильных показателей для определения тяжести и активности ВЗК [4–6, 22, 23].

При обследовании детей следует учитывать также возрастные особенности количественного состава лейкоцитов, которые отражаются на диагностических порогах определения лейкоцитоза и нейтрофилеза. Установлено, что для пациентов младше 5 лет нормативные диапазоны числа лейкоцитов выше, а числа нейтрофилов — ниже, чем у более старших детей, однако предлагаемые границы нормы существенно различаются [24–26]. В частности, в качестве верхней границы нормы числа лейкоцитов и нейтрофилов для детей возраста 5–10 лет приводятся показатели $12,0 \times 10^9/\text{л}$ и $6,6 \times 10^9/\text{л}$ [25], $13,6 \times 10^9/\text{л}$ и $5,8 \times 10^9/\text{л}$ [24], $14,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,0 \times 10^9/\text{л}$ [26], для детей старше 10 лет — $10,5 \times 10^9/\text{л}$ и $6,6 \times 10^9/\text{л}$ [25], $13,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,0 \times 10^9/\text{л}$ [26], $11,5 \times 10^9/\text{л}$ и $5,8 \times 10^9/\text{л}$ [24] соответственно. Данные о нормальном числе моноцитов (и пороговые значения для диагностики моноцитоза) также различаются. Проведённые нами ранее исследования референсных интервалов показателей автоматизированного анализа крови выявили отсутствие существенной динамики абсолютного числа моноцитов у детей старше 1 года, однако верхняя граница нормы обозначена как $1,26 \times 10^9/\text{л}$, что несколько превышает часто используемый показатель $1,0 \times 10^9/\text{л}$ [24, 25]. Мы считаем, 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 нейтрофилёза мы не включали в данную разработку детей младше 5 лет. Для более старшего возраста в качестве критерия лейкоцитоза мы использовали уровень более $11,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилёза — более $8,0 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоза — более $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

У детей с БК реактивность нейтрофилов существенно увеличивалась по мере нарастания как клинической, так и эндоскопической активности. Выявленные у детей с ЯК изменения лабораторных показателей крови мы расцениваем

как более существенные. У детей с высокой клинической активностью ЯК отмечено повышение числа лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов. Медиана показателя гранулярности нейтрофилов NE-SSC повышалась по мере нарастания клинической активности ЯК от ремиссии до умеренной активности. Медиана показателя реактивности нейтрофилов NE-SFL у детей с различной активностью ЯК превысила верхнюю границу нормы и увеличивалась от ремиссии до умеренной и высокой клинической активности. При оценке изменений крови у детей с ЯК в зависимости от индекса эндоскопической активности повышение числа лейкоцитов и нейтрофилов было отмечено у детей с высокой активностью, однако медианы не превысили диагностически значимых порогов. У детей с умеренной и высокой активностью существенно повышалось число моноцитов, медиана в последней группе больных составила $1,2 \times 10^9/\text{л}$. Для показателя гранулярности нейтрофилов отмечено его повышение у детей с активным процессом по сравнению с ремиссией.

Проведённый корреляционный анализ выявил наличие связей между уровнями ФК, СОЭ, СРБ и индексами клинической и эндоскопической активности ВЗК у детей, при этом коэффициенты корреляции между уровнем ФК и индексами эндоскопической активности при БК и ЯК характеризуют заметную положительную связь (+0,712 и +0,713 соответственно). Обнаружение положительных корреляций между индексами клинической и эндоскопической активности БК и ЯК и уровнями ФК, СОЭ и СРБ вполне ожидаемо и отражает известное диагностическое значение этих показателей.

Мы не ставили отдельной задачей определение корреляций между клинической и эндоскопической активностью ВЗК у детей, однако выявленные различия 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. В частности, N. Carman и соавт. сообщили, что у обследованной ими когорты детей с БК корреляция индексов wPCDAI с SES-CD была умеренной ($r = 0,39$; $p < 0,001$); анализ индивидуальных компонентов шкалы wPCDAI выявил также умеренную корреляцию с SES-CD для всех пунктов, кроме частоты стула, только для этого показателя отмечена более значимая корреляция ($r = 0,50$; $p < 0,001$). Авторы считают, что в парадигме лечения, имеющего целью восстановление слизистой оболочки кишечника, клинические маркёры для определения активности заболевания не должны использоваться изолированно [27].

Мы вполне согласны с этим тезисом. Если основной задачей является неинвазивная оценка поражения кишечника при ВЗК, приходится признать, что определение активности только по принятым клиническим шкалам не обеспечивает достаточной информативности. В связи с этим мы считаем перспективными дальнейшие исследования диагностического значения широкого спектра современных стандартизованных лабораторных показателей.

Таким образом, изменения абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов, а также СОЭ и СРБ выражены при высокой активности БК и ЯК, что указывает на определённое диагностическое значение этих лабораторных показателей в оценке активности ВЗК у детей. Показатели реактивности и гранулярности нейтрофилов отражают динамику увеличения активности БК и ЯК у детей, а также положительные корреляции с индексами не только

клинической, но и эндоскопической активности БК и ЯК, что позволяет нам характеризовать данные показатели как потенциально информативные.

Литература

(п.п. 1-23; 25; 27 см. References)

24. Маянский Н.А., Балабанов А.С., Копыльцова Е.А., Лукьянова О.Л., Мельничук О.С., Блинова Т.А. и др. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011; 3(6): 5–10.
26. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. *Практическое руководство по детским болезням. Том 4. Гематология/онкология детского возраста*. М.: Медпрактика-М; 2004.

References

1. Holtman G.A., Leeuwen Y., Day A.S., Fagerberg U.L., Henderson P., Leach S.T., et al. Use of laboratory markers in addition to symptoms for diagnosis of inflammatory bowel disease in children: a meta-analysis of individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10): 984–91. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1736>
2. Dilillo D., Zuccotti G.V., Galli E., Meneghin F., Dell'Era A., Penagini F., et al. Noninvasive testing in the management of children with suspected inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol*. 2019; 54(5): 586–91. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1604799>
3. Park C.H., Park C.J., Lee B.R., Kim M.J., Han M.Y., Cho Y.U., et al. 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. *Ann. Lab. Med.* 2016; 36(3): 244–9. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.3.244>
4. Aydemir Y., Pinar A., Hizal G., Demir H., Temizel S., Özen H., et al. Neutrophil volume distribution width as a new marker in detecting inflammatory bowel disease activation. *Int. J. Lab. Hematol.* 2017; 39(1): 51–7. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12574>
5. Park S.H., Park C.J., Lee B.R., Nam K.S., Kim M.J., Han M.Y., et al. 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. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(2): 190–8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12261>
6. Buoro S., Seghezzi M., Vavassori M., Dominoni P., Esposito S.A., Manenti B., et al. Clinical significance of cell population data (CPD) on Sysmex XN9000 in septic patients with or without liver impairment. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4(21): 418. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.73>
7. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(1): 6–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>
8. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006; 55(3): 426–31. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476>
9. Takaki Y., Mizuochi T., Eda K., Ishihara J., Yamashita Y. Laboratory values in Japanese children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatr. Int.* 2019; 61(7): 720–5. <https://doi.org/10.1111/ped.13892>
10. 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. Res. Int.* 2019; 2019: 6517549. <https://doi.org/10.1155/2019/6517549>
11. Zhou G.X., Liu Z.J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* 2017; 18(9): 495–503. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12540>
12. Wéra O., Lancellotti P., Oury C. The dual role of neutrophils in inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Med.* 2016; 5(12): 118. <https://doi.org/10.3390/jcm5120118>
13. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C.A., Böttcher G., Clausen I.G., Mårdh C.K., et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand. J. Gastroenterol.* 2017; 52(2): 125–35. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1235224>
14. Phillipson M., Kubes P. The healing power of neutrophils. *Trends Immunol.* 2019; 40(7): 635–47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.001>
15. Therrien A., Chapuy L., Bsat M., Rubio M., Bernard G., Arslanian E., et al. Recruitment of activated neutrophils correlates with disease

- severity in adult Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 251–64. <https://doi.org/10.1111/cei.13226>
16. Leżyk-Ciemniaka E., Tworkiewicz M., Wilczyńska D., Szafarska-Popławska A., Krogulska A. Usefulness of testing for fecal calprotectin in pediatric gastroenterology clinical practice. *Med. Princ. Pract.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000512631>
17. Curciarello R., Sobande T., Jones S., Giuffrida P., Sabatino A.D., Docena G.H., et al. Human neutrophil elastase proteolytic activity in ulcerative colitis favors the loss of function of therapeutic monoclonal antibodies. *J. Inflamm. Res.* 2020; 13: 233–43. <https://doi.org/10.2147/JIR.S234710>
18. Chami B., Martin N.J., Dennis J.M., Paul K., Witting P.K. Myeloperoxidase in the inflamed colon: A novel target for treating inflammatory bowel disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 2018; 645: 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.03.012>
19. Siddiqui I., Majid H., Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017; 8(1): 39–46. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.39>
20. Zhou G., Yu L., Fang L., Yang W., Yu T., Miao Y., et al. CD177⁺ neutrophils as functionally activated neutrophils negatively regulate IBD. *Gut*. 2018; 67(6): 1052–63. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313535>
21. Minar P., Jackson K., Tsai Y.T., Sucharew H., Rosen M.J., Denison L.A. Validation of neutrophil CD64 Blood biomarkers to detect mucosal inflammation in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 24(1): 198–208. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx022>
22. Park D.H., Park K., Park J., Park H.H., Chae H., Lim J., et al. Screening of sepsis using leukocyte cell population data from the Coulter automatic blood cell analyzer DxH800. *Int. J. Lab. Hematol.* 2011; 33(4): 391–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01298.x>
23. Urrechaga E., Bóveda O., Aguirre U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71(3): 259–66. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204524>
24. Mayanskiy N.A., Balabanov A.S., Kopyl'tsova E.A., Lukyanova O.L., Mel'nichuk O.S., Blinova T.A., et al. Pediatric reference intervals for leukocytes and platelets defined by an automated hematological analyzer. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011; 3(6): 5–10. (in Russian)
25. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
26. Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. *A Practical Guide of Childhood Diseases. Volume 4. Hematology/Oncology in Children [Prakticheskoe rukovodstvo po detским болезням. Том 4. Gematologiya/onkologiya detского возраста]*. Moscow: Medpraktika-M; 2004. (in Russian)
27. Carman N., Tomalty D., Church P.C., Mack D.R., Benchimol E.I., Otley A.R., et al. Clinical disease activity and endoscopic severity correlate poorly in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Gastrointest. Endosc.* 2019; 89(2): 364–72. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.09.025>

Сведения об авторах:

Семикина Елена Леонидовна, доктор мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. с группой экспресс-диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; **Копыльцова Елена Анатольевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Акулова Светлана Сергеевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Сурков Андрей Николаевич**, доктор мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Лохматов Максим Михайлович**, доктор мед. наук, зав. отд-нием эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. детской хирургии, урологии и уроандрологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: lokhmatov@mail.ru; **Вершинина Марина Германовна**, канд. мед. наук, и.о. руководителя «НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков», зав. лабораторным отделом, вед. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.