

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.34-002.253

Цветкова В.С.¹, Потапов А.С.^{1,2}, Семикина Е.Л.^{1,2}, Фисенко А.П.¹, Лохматов М.М.^{1,2}, Сурков А.Н.¹, Анушенко А.О.¹, Копыльцова Е.А.¹, Будкина Т.Н.¹, Акулова С.С.¹

Неинвазивная оценка активности язвенного колита 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

В последние годы большое внимание уделяется совершенствованию неинвазивных методов диагностики язвенного колита (ЯК).

Цель работы — анализ значимости изменений неинвазивных лабораторных параметров больных детей при различной клинической и эндоскопической активности ЯК.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ данных 80 пациентов с установленным диагнозом ЯК в возрасте от 1 года до 18 лет с различной степенью клинической и эндоскопической активности болезни.

Результаты. Выявлены существенные изменения уровней изученных лабораторных параметров в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности ЯК у детей. Особо значимыми и информативными были изменения содержания фекального кальпротектина, уровней альбумина, гемоглобина и тромбоцитов крови больных детей при сравнении в периодах ремиссии и умеренной и высокой клинической и эндоскопической активности ЯК. Установлено также снижение тромбоцитарных показателей по мере нарастания активности ЯК.

Заключение. Изученные лабораторные параметры являются информативными неинвазивными маркерами активности ЯК у детей и могут использоваться при диагностике активности ЯК и мониторинге течения болезни.

Ключевые слова: язвенный колит; дети; эндоскопическая активность; лабораторные показатели; тромбоцитарные индексы

Для цитирования: Цветкова В.С., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Фисенко А.П., Лохматов М.М., Сурков А.Н., Анушенко А.О., Копыльцова Е.А., Будкина Т.Н., Акулова С.С. Неинвазивная оценка активности язвенного колита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(1) 12-19. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-12-19>

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

Финансирование. Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Valeriya S. Tsvetkova¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Elena L. Semikina^{1,2}, Andrey P. Fisenko¹, Maksim M. Lokhmatov^{1,2}, Andrey N. Surkov¹, Anton O. Anushenko¹, Elena A. Kopyltsova¹, Tatyana N. Budkina¹, Svetlana S. Akulova¹

Noninvasive assessment of ulcerative colitis activity 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

Timely diagnosis and monitoring of ulcerative colitis (UC) in children is extremely relevant. In recent years, much attention has been paid to improving noninvasive UC diagnosis methods, which are available and convenient in the practice of a doctor. In this regard, we analyzed the significance of changes in noninvasive laboratory parameters of sick children with different clinical and endoscopic UC activity.

Materials and methods. A prospective analysis of data of 80 patients diagnosed with UC at the age of 1 to 18 years with varying degrees of clinical and endoscopic activity of the disease was performed.

Results. Significant changes in the studied laboratory parameters' levels were revealed depending on the degree of clinical and endoscopic UC activity in children. The changes in fecal calprotectin content, levels of albumin, hemoglobin, and platelets were particularly substantial and informative in the blood of sick children when comparing remission with moderate and high clinical and endoscopic UC activity. A decrease in platelet counts was also found when UC activity increased.

Conclusion. The studied laboratory parameters are informative noninvasive markers of UC activity in children. These indices can be used in the diagnosis of UC activity and monitoring of the course of the disease.

Keywords: ulcerative colitis; children; endoscopic activity; laboratory parameters; platelet indices

For citation: Tsvetkova V.S., Potapov A.S., Semikina E.L., Fisenko A.P., Lokhmatov M.M., Surkov A.N., Anushenko A.O., Kopyltsova E.A., Budkina T.N., Akulova S.S. Noninvasive assessment of ulcerative colitis activity in children. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(1): 12-19. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-12-19>

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

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Information about the authors:

Tsvetkova V.S., <https://orcid.org/0000-0002-8162-2957>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Lokhmatov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>
Surkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>
Anushenko A.O., <https://orcid.org/0000-0002-1549-2728>
Kopyltsova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5022-3304>
Budkina T.N., <https://orcid.org/0000-0002-7379-7298>
Akulova S.S., <https://orcid.org/0000-0001-5986-475X>

Received: February 18, 2021

Accepted: February 22, 2021

Published: March 10, 2021

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических иммуновоспалительных форм патологии кишечника: болезнь Крона, язвенный колит (ЯК) и неклассифицируемый колит, которые характеризуются воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием как системных, так и внекишечных осложнений. В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение защитных механизмов интестинального барьера в результате сложного взаимодействия кишечной микробиоты, пищевых метаболитов, генетических факторов и дисрегуляции иммунного ответа лимфоидной ткани кишечника [1, 2]. Особенностью ЯК является вовлечение в патологический процесс исключительно слизистой оболочки толстого кишечника. ВЗК могут манифестировать в любом возрасте, по сравнению со взрослыми у детей отмечаются агрессивное течение, протяжённое поражение кишечника, высокая степень активности заболевания с формированием различных осложнений [3–5].

В последние годы растёт заболеваемость ВЗК как взрослых, так и детей [1, 4]. Примерно в 20% случаев ЯК диагностируется до 18 лет с частотой от 1 до 4 случаев на 100 тыс. в год. В дебюте ЯК у детей отличается особенно тяжёлым течением и распространённым поражением толстого кишечника: тотальный колит диагностируется у 60–80% детей по сравнению с 20–30% взрослых [6]. В связи с этим необходимы своевременная диагностика ВЗК у детей и последующее наблюдение за такими больными для оценки их состояния в динамике, а также подбор и своевременная коррекция лечения.

Для анализа клинической тяжести ЯК у детей используется педиатрический индекс активности ЯК (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: PUCAI) [7]. Для определения эндоскопической активности ЯК (ЭАЯК) у детей применяются Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) — эндоскопический индекс тяжести ЯК [8, 9] и индекс ЭАЯК и/или Mayo ES (шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder) [10].

Всем детям с ЯК или подозрением на него рекомендовано проведение клинического анализа крови

с определением уровней С-реактивного белка (СРБ), общего белка, альбумина, активности ферментов печени и содержания фекального кальпротектина (ФКП) [11]. Существенное значение в диагностике и мониторинге больных ЯК имеет илеоколоноскопия с лестничной биопсией [5]. Однако илеоколоноскопия является инвазивным методом, который требует госпитализации и применения анестезиологического пособия [5]. Международные рекомендации по диагностике ЯК у детей предлагают неинвазивные методы, среди них особое внимание уделено серологическим и фекальным маркерам, УЗИ и МРТ [12]. Обсуждается возможность применения для оценки воспалительной активности ЯК у детей числа тромбоцитов и ряда тромбоцитарных показателей: тромбокрита, среднего объема тромбоцитов, анизоцитоза тромбоцитов [13, 14].

Цель работы — анализ значимости изменений ряда лабораторных параметров больных детей при различной клинической и ЭАЯК.

Материалы и методы

Комплексно обследовали 80 больных (42 мальчика и 38 девочек) в возрасте от 1 года до 18 лет с установленным диагнозом ЯК с различной клинической активностью течения болезни: в стадии клинической ремиссии ($n = 28$), с легкой ($n = 27$), умеренной ($n = 12$) и высокой ($n = 13$) активностью ЯК. В зависимости от степени ЭАЯК по UCEIS пациенты распределены на группы: в стадии ремиссии ($n = 12$), с минимальной ($n = 40$), умеренной ($n = 23$) и высокой ($n = 5$) ЭАЯК.

Критерии включения: возраст от 1 года до 18 лет, подтверждённый диагноз ЯК, согласие законных представителей ребенка и пациента на участие в исследовании. **Критерии исключения:** наличие сопутствующих иммуноопосредованных и/или генетически детерминированных заболеваний, другие причины мальабсорбции, наличие патологии обмена веществ, острые инфекционные болезни, отсутствие согласия законных представителей ребенка и пациента на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Параметры клинического анализа крови определяли с помощью автоматического анализатора крови «Sysmex XN 1000» (метод проточной гемоцитометрии), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — с помощью аналога метода Вестергрена на автоматическом анализаторе «Roller Alifax», концентрацию биохимических маркеров в крови — с помощью автоматического анализатора «BC UniCel 800», содержание ФКП в крови — иммунохроматографическим методом. Определяли следующие параметры крови: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, средний объем тромбоцита (MPV), ширину распределения тромбоцитов (PDW), соотношение фракция/коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR), СОЭ, а также уровни СРБ, альбумина, ФКП.

Илеоколоноскопию проводили с использованием эндоскопических систем «Olympus» или «Fujinon» в отделении эндоскопических исследований. Клиническую активность ЯК у детей оценивали по критериям PUCAI: ремиссия (< 10 баллов), минимальная (10–34 балла), умеренная (35–64 балла) и высокая (≥65 баллов) активность. Для анализа ЭАЯК применяли критерии UCEIS: ремиссия (0–1 балл), минимальная (2–4 балла), умеренная (5–6 баллов) и высокая (7–8 баллов) активность.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «IBM SPSS Statistics v.26» («StatSoft Inc.»). Нормальность распределения определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка, получено распределение, отличное от нормального, в связи с чем была определена медиана, а также 25-й и 75-й перцентили исследуемых параметров. Различия между группами определяли по критерию Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи признаков проводили непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Выполнен ROC-анализ для определения пороговых значений изученных параметров. Прогностическая модель разработана методом бинарной логистической регрессии.

Результаты

Анализ полученных данных выявил значимые различия изученных параметров в зависимости от клинической активности ЯК у детей (табл. 1). Наряду с существенными изменениями основных параметров крови концентрация СРБ была выше у больных с высокой клинической активностью ЯК, чем при ремиссии. Содержание альбумина в сыворотке крови больных при минимальной, умеренной и высокой клинической активности заболевания было существенно уменьшено по сравнению с клинической ремиссией ЯК. Также отмечалось снижение уровней альбумина при высокой клинической активности ЯК по сравнению с минимальной клинической активностью заболевания.

При анализе изменений лабораторных параметров при различной ЭАЯК у детей также выявлены значимые различия (табл. 2). Уровень ФКП в крови увеличивался более чем в 10 раз при легкой, в 47 раз — при умеренной и в 68 раз — при высокой ЭАЯК у обследованных детей по сравнению с его содержа-

нием в крови при ремиссии болезни. Отмечалось также нарастание анемического синдрома у больных с высокой ЭАЯК по сравнению с эндоскопической ремиссией и легкой ЭАЯК, значительное снижение уровня гемоглобина у пациентов с умеренной ЭАЯК по сравнению с ремиссией. Значительное повышение уровня лейкоцитов выявлено при высокой ЭАЯК по сравнению с ремиссией ЯК. У пациентов с умеренной и высокой ЭАЯК отмечено значимое повышение уровня тромбоцитов по сравнению с ремиссией. Уровень тромбоцитарных индексов (MPV, PDW P-LCR) был снижен у пациентов с умеренной и высокой ЭАЯК по сравнению с пациентами в эндоскопической ремиссии.

СОЭ была существенно повышена у больных с высокой ЭАЯК, чем при эндоскопической ремиссии. При этом содержание альбумина в крови было значительно уменьшено у пациентов с умеренной и высокой ЭАЯК по сравнению с ремиссией.

Анализ связей между показателями активности ЯК у детей и изученными лабораторными параметрами выявил преимущественно умеренные корреляции различной силы по шкале Чеддока при изменениях клинической активности ЯК (табл. 3) и слабые корреляции при изменениях ЭАЯК (табл. 4).

Выявлена прямая связь заметной силы (ρ Спирмена = 0,652, $p < 0,001$) между клинической активностью заболевания (PUCAI) и ЭАЯК (UCEIS).

Для диагностики эндоскопической ремиссии или активности ЯК у обследованных детей проведен ROC-анализ, по данным которого определены пороговые значения с оптимальной чувствительностью и специфичностью (рисунок). Для большей информативности в ROC-анализ были включены показатели площадью под кривой (AUC) > 0,7.

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель, её уравнение:

$$P = 1/(1 + e^{-z})$$
$$z = 0,017 \times X_{\text{ФКП}} - 0,207 \times X_{\text{P-LCR}} + 4,235,$$

где P — вероятность эндоскопической активности заболевания по шкале UCEIS;

$X_{\text{ФКП}}$ — уровень ФКП, мкг/г;

$X_{\text{P-LCR}}$ — коэффициент больших тромбоцитов, %.

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии, установлена прямая связь уровней ФКП с высокой ЭАЯК. Количество P-LCR (%), напротив, имело обратную связь с ЭАЯК. Увеличение содержания ФКП в крови больных ЯК на 1 мкг/г увеличивает шансы наличия ЭАЯК в 1 раз ($p = 0,030$, 95% ДИ 1,002–1,033), снижение количества P-LCR на 1% увеличивает шансы наличия ЭАЯК в 0,8 раза ($p = 0,020$, 95% ДИ 0,681–0,970).

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели учтено 71,1% факторов, оказывающих влияние на вероятность ЭАЯК по шкале UCEIS. Пороговое значение функции P составляло 0,5. Соответственно, при $P > 0,5$ вероятность наличия ЭАЯК является высокой, а при $P < 0,5$ — низкой.

При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 96,4% (53 верных прогноза

из 55 пациентов), специфичность — 72,7% (8 верных прогнозов из 11 больных).

Обсуждение

Нами установлены существенные изменения уровней ряда лабораторных параметров у больных ЯК детей при различной клинической и эндоскопической активности болезни. Использование эндоскопической шкалы UCEIS показало высокую информатив-

ность и диагностическую значимость в оценке степени воспалительной активности ЯК. Существенными были изменения содержания ФКП, уровня альбумина, гемоглобина, тромбоцитов при сравнении больных ЯК в ремиссии с умеренной и высокой клинической и эндоскопической активностью болезни у детей. Также отмечено значимое уменьшение колебаний тромбоцитарных параметров у больных ЯК по мере нарастания активности течения болезни. Очевидно,

Таблица 1/ Table 1

Изменения лабораторных параметров у больных ЯК при различной клинической активности заболевания (PUCAI)

Distribution of laboratory parameters in UC patients, depending on the degree of clinical activity of the disease (PUCAI)

Лабораторные параметры Laboratory parameters	Степень клинической активности ЯК Level of clinical activity of UC								<i>p</i>
	ремиссия remission (1)		минимальная minimal (2)		умеренная moderate (3)		высокая 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	
ФКП, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	85.0 [33.0–169.0]	15.0– 796.0	864.0 [278.0–1780.0]	15.0– 3504.0	925.0 [386.0–2355.0]	44.0– 345.0	1445.0 [986.5– 3232.0]	448.0– 4155.0	$p_K < 0.001$ $p_{1-4} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.004$ $p_{1-2} = 0.001$
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	133.5 [121.5–138.0]	87.0– 153.0	116.0 [105.5–129.5]	70.0– 155.0	112.0 [99.5–118.5]	94.0– 127.0	97.0 [86.0–113.0]	51.0– 136.0	$p_K < 0.001$ $p_{1-4} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.003$ $p_{1-2} = 0.020$
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /l	6.6 [5.5–8.5]	3.6–12.2	6.9 [6.1–9.7]	4.7–30.9	7.5 [6.0–10.0]	5.0–14.0	14.1 [11.2–14.9]	3.3–29.2	$p_K = 0.003$ $p_{1-4} = 0.001$ $p_{2-4} = 0.030$
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /l	325.5 [282.5–359.5]	197.0– 417.0	347.0 [298.0–545.0]	139.0– 758.0	395.0 [347.5–535.0]	275.0– 702.0	502.0 [399.0– 663.0]	325.0– 894.0	$p_K < 0.001$ $p_{1-4} < 0.001$
MPV, фл Mean platelet volume, fl	10.0 [9.5–10.6]	9.2–11.6	10.0 [9.3–10.6]	8.4–11.9	9.3 [9.0–9.8]	8.3–10.3	9.0 [8.9–9.4]	8.5–10.7	$p_K = 0.001$ $p_{1-4} = 0.006$ $p_{2-4} = 0.030$ $p_{1-3} = 0.040$
Анизоцитоз тромбоцитов, фл Platelet distribution width, fl	11.2 [10.3–12.4]	9.6–15.5	11.0 [9.6–11.8]	7.7–15.5	9.5 [8.9–10.4]	8.1–13.5	9.0 [8.7–9.5]	8.5–13.0	$p_K < 0.001$ $p_{1-4} = 0.001$ $p_{2-4} = 0.020$ $p_{1-3} = 0.020$
Фракция крупных тромбоцитов, % Platelet-large cell ratio, %	24.5 [20.7–30.1]	17.7–37.9	23.8 [18.3–28.4]	10.6– 36.8	18.4 [16.0–22.9]	10.8–27.1	16.9 [15.6–19.8]	12.7–32.2	$p_K = 0.001$ $p_{1-4} = 0.010$ $p_{1-3} = 0.020$
СОЭ, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, 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	$p_K = 0.001$ $p_{1-4} = 0.010$ $p_{1-2} < 0.004$
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	0.5 [0.5–0.5]	0.5–14.9	0.5 [0.5–2.5]	0.5–37.0	1.3 [0.5–5.9]	0.1–16.7	7.2 [2.3–27.5]	0.1–55.8	$p_K = 0.006$ $p_{1-4} = 0.003$
Альбумин, г/л Albumin, g/l	43.7 [42.2–46.4]	37.9–42.3	40.0 [37.9–42.3]	28.1–49.8	38.4 [35.9–40.3]	34.3–50.1	35.8 [25.4–37.4]	18.4–40.7	$p_K < 0.001$ $p_{1-4} < 0.001$ $p_{2-4} = 0.005$ $p_{1-3} = 0.008$ $p_{1-2} = 0.030$

Примечание. В таблице приведены статистически значимые различия ($p < 0.05$); p_K — критерий Краскелла–Уоллиса.

Note. The table shows statistically significant differences ($p < 0.05$); p_K — Kruskal–Wallis test.

что рутинный анализ изученных нами лабораторных параметров может быть полезным и информативным для проведения *неивазивной* диагностики между ремиссией и активностью ЯК — как клинической, так

и эндоскопической, что поможет определить тактику ведения больных ЯК детей, в том числе необходимость проведения дополнительных инструментальных обследований и коррекции лечения ЯК.

Таблица 2/ Table 2

Изменения лабораторных параметров у больных ЯК при различной эндоскопической активности заболевания (UCEIS)
Distribution of laboratory parameters in patients with UC, depending on the degree of endoscopic activity of the disease (UCEIS)

Лабораторные параметры Laboratory parameters	Степень ЭАЯК Level of endoscopic activity of ulcerative colitis								p
	ремиссия remission (1)		минимальная minimal (2)		умеренная moderate (3)		высокая 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	
ФКП, 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 < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₃ = 0.007 p ₁₋₃ < 0.001 p ₁₋₂ = 0.002
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	135 [121.5–138.5]	114.0–149.0	120.0 [106.0–135.0]	87.0–155.0	113.0 [99.0–118.0]	70.0–153.0	85.0 [68.0–85.5]	51.0–86.0	p _K < 0.001 p ₁₋₄ = 0.001 p ₂₋₄ = 0.020 p ₁₋₃ = 0.005
Лейкоциты, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /l	6.2 [4.9–8.8]	4.0–10.5	7.0 [6.2–8.6]	3.6–30.9	9.4 [6.2–14.1]	3.3–24.4	11.3 [11.2–20.2]	11.2–29.2	p _K = 0.010 p ₁₋₄ = 0.030
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /l	292.0 [217.5–359.5]	157.0–399.0	341.0 [310.0–415.0]	163.0–702.0	417.0 [352.0–554.0]	139.0–894.0	694.0 [678.5–736.5]	663.0–779.0	p _K = 0.001 p ₁₋₄ = 0.003 p ₂₋₄ = 0.040 p ₁₋₃ = 0.007
MPV, фл Mean platelet volume, fL	10.6 [10.0–11.1]	9.2–11.2	9.7 [9.4–10.2]	8.3–11.9	9.4 [9.0–10.3]	8.4–10.9	9.0 [8.9–9.4]	8.5–9.6	p _K = 0.007 p ₁₋₄ = 0.009 p ₁₋₃ = 0.040
Анизоцитоз тромбоцитов, фл Platelet distribu- tion width, fL	12.7 [11.3–13.4]	9.5–14.8	10.7 [9.7–11.3]	8.1–15.5	9.5 [8.7–10.3]	7.7–13.0	9.0 [8.7–9.9]	8.6–10.4	p _K = 0.001 p ₁₋₄ = 0.009 p ₁₋₃ = 0.003
Фракция круп- ных тромбоци- тов, % Platelet-large cell ratio, %	31.7 [24.6–33.2]	17.7–36.8	22.4 [19.0–25.6]	10.8–37.9	19.5 [16.1–26.6]	10.6–32.2	15.8 [15.4–19.8]	12.7–21.7	p _K = 0.005 p ₁₋₄ = 0.008 p ₁₋₃ = 0.030
СОЭ, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	3.0 [2.0–8.0]	2.0–20.0	8.0 [4.0–19.5]	2.0–74.0	10.0 [7.0–15.0]	2.0–72.0	35.0 [33.0–45.0]	31.0–55.0	p _K = 0.002 p ₁₋₄ = 0.001
СРБ, мг/л C-reactive pro- tein, mg/l	0.5 [0.5–0.5]	0.5–2.9	0.5 [0.5–2.6]	0.5–37.0	1.7 [0.5–5.4]	0.1–27.5	33.7 [32.7–44.8]	31.7–55.8	p _K < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ = 0.003 p ₃₋₄ = 0.008
Альбумин, г/л Albumin, g/l	43.6 [41.5–46.9]	37.6–50.1	42.1 [38.6–44.3]	28.1–49.9	37.6 [36.3–40.4]	18.4–46.7	25.4 [23.8–27.7]	22.1–30.0	p _K < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ = 0.003 p ₂₋₃ = 0.040 p ₁₋₃ = 0.004

Примечание. В таблице приведены статистически значимые различия ($p < 0.05$); p_K — критерий Краскелла–Уоллиса.

Note. The table shows statistically significant differences ($p < 0.05$); p_K — Kruskal–Wallis test.

Принято считать, что диагноз ЯК основан на сочетании информативности данных клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических исследований. В качестве дополнительных методов при диагностике ВЗК используются биомаркеры активности ЯК, а также анализ его клинических проявлений [12]. Установленные нами закономерности изменений лабораторных параметров при различной активности ЯК у детей свидетельствуют о высокой значимости этих неинвазивных маркеров активности для диагностики.

Содержание ФКП коррелирует с индексами эндоскопической активности ВЗК [12]. В рекомендациях Европейской организации по изучению болезни Крона и колита предложено использовать пороговое значение ФКП, равное 150 мкг/г, с поправкой, что ФКП недостаточно специфичен для разделения ВЗК и других причин воспаления в кишечнике [12].

Большое внимание уделено анемическому синдрому, который является частым внекишечным проявлением ВЗК [15, 16]. У 43% детей с ЯК выявлено снижение концентрации гемоглобина и показано,

что снижение уровня гемоглобина связано с изменениями уровней таких маркеров воспаления, как СРБ и СОЭ [15]. Ранее было также отмечено, что содержание альбумина тесно коррелирует с активностью ВЗК и тяжестью течения заболевания — в стадии обострения болезни Крона или ЯК концентрация альбумина в сыворотке крови может снижаться, что связано с неблагоприятным течением заболевания [17]. J. Matowicka-Karna и соавт. описали изменения уровней альбумина, СРБ, СОЭ, тромбоцитов как маркеров воспаления. При этом они отметили реактивный тромбоцитоз как отражение воспалительной активности, а также снижение уровня MPV и его отрицательную корреляцию с такими маркерами воспаления, как лейкоциты, СРБ и СОЭ [18]. По данным Z.A. Öztürk и соавт., у пациентов при обострении ЯК отмечалось значимое снижение уровня MPV, PDW, а также повышение тромбоцита, что опосредовано повышением уровня тромбоцитов по мере нарастания активности заболевания [13].

Нами установлены заметные связи не только с индексом клинической активности ЯК, но и с ЭАЯК.

Таблица 3/ Table 3

Изменения корреляций между показателями клинической активности ЯК (PUCAI) и лабораторными параметрами у больных

Changes in correlations between UC clinical activity indices (PUCAI) and laboratory parameters in patients

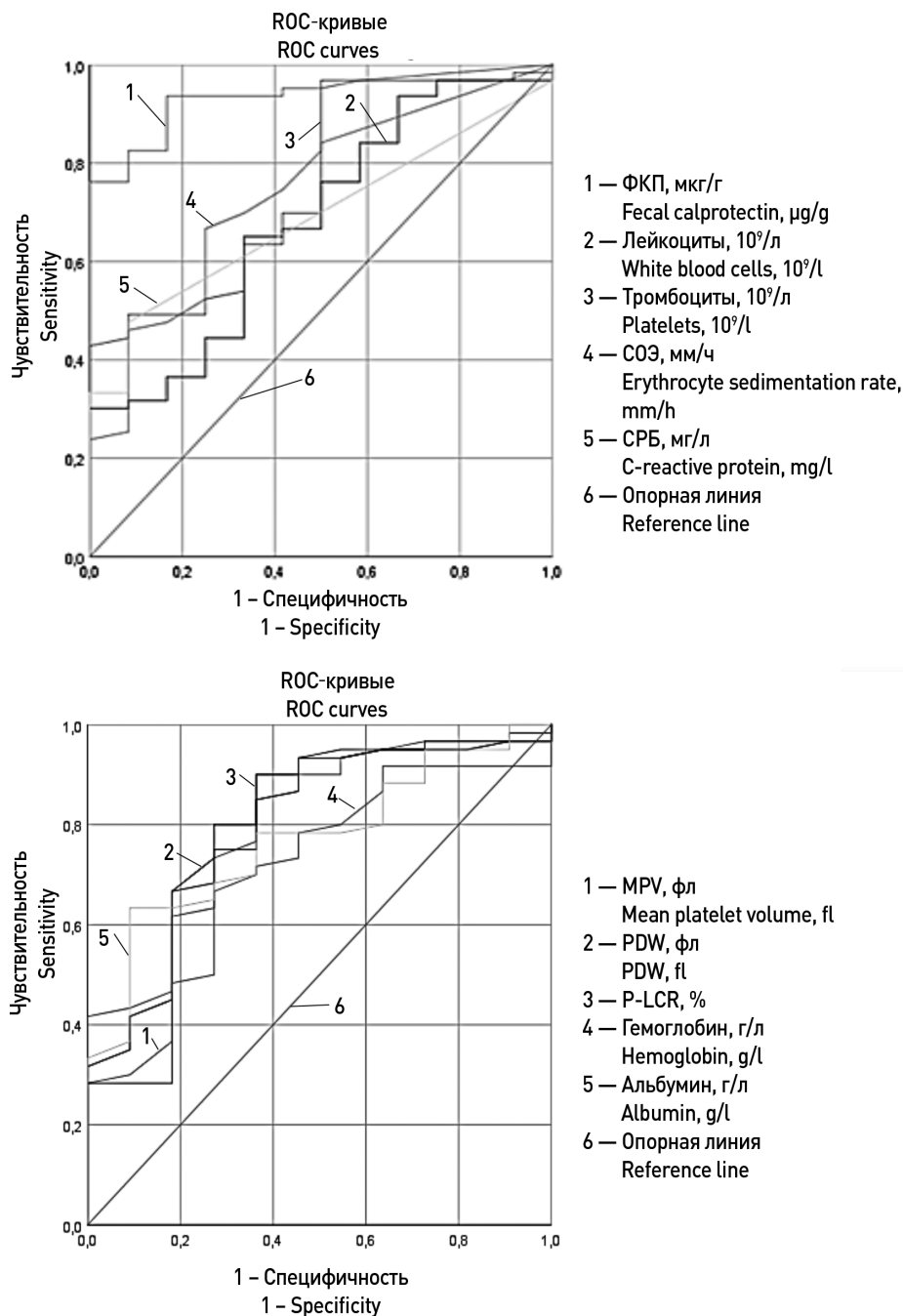
Лабораторный показатель Laboratory parameter	ρ Спирмена ρ Spearman's	P	Сила связи Spearman's Rank correlation coefficient
ФКП, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	0.558	$p < 0.001$	Заметная Visible
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	-0.585	$p < 0.001$	Заметная Visible
Лейкоциты, 10^9 /л White blood cells, 10^9 /l	0.375	$p = 0.001$	Умеренная Moderate
Тромбоциты, 10^9 /л Platelets, 10^9 /l	0.492	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
MPV, фл Mean platelet volume, fl	-0.429	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
Анизоцитоз тромбоцитов, фл Platelet distribution width, fl	-0.480	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
Фракция крупных тромбоцитов, % Platelet-large cell ratio, %	-0.431	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
СОЭ, мм/ч Erythrocyte sedimen- tation rate, mm/h	0.407	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	0.376	$p = 0.001$	Умеренная Moderate
Альбумин, г/л Albumin, g/l	-0.648	$p < 0.001$	Заметная Visible

Таблица 4/ Table 4

Изменения корреляций между показателями ЭАЯК (UCEIS) и лабораторными параметрами у больных

Changes in correlations between UC endoscopic activity indices (UCEIS) and laboratory parameters in patients

Лабораторный показатель Laboratory parameter	ρ Спирмена ρ Spearman's	P	Сила связи Spearman's Rank correlation coefficient
ФКП, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	0.594	$p < 0.001$	Заметная Visible
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	-0.475	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
Лейкоциты, 10^9 /л White blood cells, 10^9 /l	0.349	$p = 0.002$	Слабая Weak
Тромбоциты, 10^9 /л Platelets, 10^9 /l	0.458	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
MPV, фл Mean platelet volume, fl	-0.371	$p = 0.001$	Слабая Weak
Анизоцитоз тромбоцитов, фл Platelet distribution width, fl	-0.456	$p < 0.001$	Умеренная Moderate
Фракция крупных тромбоцитов, % Platelet-large cell ratio, %	-0.379	$p = 0.001$	Слабая Weak
СОЭ, мм/ч Erythrocyte sedimen- tation rate, mm/h	0.301	$p = 0.007$	Слабая Weak
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	0.336	$p = 0.002$	Слабая Weak
Альбумин, г/л Albumin, g/l	-0.529	$p < 0.001$	Заметная Visible



Кривые ROC-анализа связей эндоскопического обострения ЯК по шкале UCEIS и изученных лабораторных параметров у детей.

ROC-analysis of the correlation between endoscopic ulcerative colitis exacerbation (UCEIS) and the studied laboratory parameters.

При этом самым информативным оказалось снижение доли больших тромбоцитов.

Таким образом, несмотря на совершенствование эндоскопических методов определения активности при ВЗК, оптимизация лабораторных неинвазивных методов диагностики активности ЯК у детей вполне обоснована и перспективна. Нам удалось установить, что ряд рутинных лабораторных параметров существенно изменяются в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности ЯК. По-

казана диагностическая значимость не только изменений содержания ФКП, но и уровней альбумина, концентраций гемоглобина и тромбоцитов, а также тромбоцитарных индексов (MCV, PDW, P-LCR). Изученные параметры являются информативными неинвазивными маркерами активной и неактивной стадий ЯК и могут быть успешно использованы для мониторинга клинического течения заболевания и оценки его эндоскопической активности в педиатрической практике.

Литература

(п.п. 2–18 см. References)

1. 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; 9(2): 66–73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>

References

1. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020; 9(2): 66–73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>
2. Conrad M.A., Rosh J.R. Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2017; 64(3): 577–91. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.005>
3. Oliveira S.B., Monteiro I.M. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017; 357: j2083. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2083>
4. Wilson D.C., Russell R.K. Overview of paediatric IBD. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26(6): 344–8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.002>
5. Dillillo 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>
6. Siow V.S., Bhatt R., Mollen K.P. Management of acute severe ulcerative colitis in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26(6): 367–72. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.006>
7. Turner D., Otley A.R., Mack D., Hyams J., Bruijine J., Uusoue K., et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133(2): 423–32. <https://orcid.org/10.1053/j.gastro.2007.05.029>
8. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P., Abreu M.T., Altman D.G., Colombel J.F., et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61(4): 535–42. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300486>
9. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P., Abreu M.T., Altman D.G., Colombel J.F., et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013; 145(5): 987–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.024>
10. Daperno M., Comberlato M., Bossa F., Biancone L., Bonanomi A., Cassinotti A., et al. Interobserver agreement in IBD scores requires expertise and education: Preliminary results from an ongoing IG-IBD study. *Dig. Liver. Dis.* 2011; 46(11): 969–73. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.07.010>
11. Fuller M.K. Pediatric inflammatory bowel disease: special considerations. *Surg. Clin. North. Am.* 2019; 99(6): 1177–83. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>
12. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R., Kucharzik T., Fiorino G., Annesse V., et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part I: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection

of complications. *J. Crohns Colitis*. 2019; 13(2): 144–64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>

13. Öztürk Z.A., Dag M.S., Kuyumcu M.E., Cam H., Yesil Y., Yilmaz N., et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(3): 334–41.
14. Voudoukis E., Karmiris K., Koutroubakis I.E. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3180–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3180>
15. Aljomah G., Baker S.S., Schmidt K., Alkhouri R., Kozielski R., Zhu L., et al. Anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67(3): 351–5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002002>
16. Miller S.D., Cuffari C., Akhuemokhan E., Guerrero A.L., Lehmann H., Hutfless S. Anemia screening, prevalence, and treatment in pediatric inflammatory bowel disease in the United States, 2010–2014. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22(2): 152–61. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.2.152>
17. Cioffi M., De Rosa A., Serao R., Picone I., Vietri M.T. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2015; 6(1): 13–22. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.13>
18. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2016; 70: 305–12. <https://doi.org/10.5604/17322693.1199305>

Поступила 18.02.2021

Принята к печати 22.02.2021

Опубликована 10.03.2021

Сведения об авторах:

Потапов Александр Сергеевич, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, зав. централизованной клинко-диагностической лаб. с группой экспресс диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, директор 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 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Сурков Андрей Николаевич**, доктор мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд.-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Анущенко Антон Олегович**, гастроэнтеролог, врач гастроэнтерологического отд.-ния с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Копыльцова Елена Анатольевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии, врач клин. лаб. диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Будкина Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук, врач-эндоскопист, науч. сотр. отд.-ния эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Акулова Светлана Сергеевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клин. лаб. диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.