

В.В. Ботвиньева<sup>1</sup>, О.Б. Гордеева<sup>1</sup>, А.С. Потапов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, И.В. Зубкова<sup>1</sup>,  
А.О. Анушенко<sup>1</sup>, И.З. Джгаркава<sup>1</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>, А.К. Геворкян<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Оценка показателей воспалительного ответа и состояния периферического гемопоэза при неспецифическом язвенном колите у детей

### Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-39

Статья поступила: 07.04.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

В статье приведен анализ лабораторных тестов, свидетельствующих об ответе организма на системное воспаление. Выявленная взаимосвязь этих показателей с изменениями периферического звена кроветворения при хронических воспалительных заболеваниях кишечника позволит объективно подойти к диагностике функциональных нарушений при неспецифическом язвенном колите в детском возрасте. Предпринята попытка разработки новых подходов к анализу лабораторных показателей, которые помогут оценить индивидуальную динамику процессов при системной воспалительной реакции организма и выбрать адекватную терапию основного заболевания.

**Ключевые слова:** системный воспалительный ответ, язвенный колит, показатели периферической крови, маркеры воспаления.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 52–55)

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительный интерес представляет исследование взаимосвязей между различными параметрами крови, такими как сывороточные маркеры, отражающими воспалительные изменения в организме, и показателями периферического звена гемопоэза. Известно, что тяжесть течения воспаления при хронических заболеваниях определяется степе-

нью нарушения функции иммунной системы и системы кроветворения у детей. По мнению некоторых ученых, пусковым механизмом служит иммунное повреждение различных органов и систем [1, 2] с преобладанием в очаге поражения популяций провоспалительных цитокинов, что может приводить к повышенной проницаемости, нарушению функции эндотелия. Эти патофизиологические изменения помогают поддерживать

V.V. Botvinyeva<sup>1</sup>, O.B. Gordeeva<sup>1</sup>, A.S. Potapov<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, I.V. Zubkova<sup>1</sup>, A.O. Anushenko<sup>1</sup>,  
I.Z. Dzhgarkava<sup>1</sup>, M.A. Soloshenko<sup>1</sup>, A.K. Gevorgyan<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Assessment of Inflammatory Response Indicators and Peripheral Hemopoiesis at Non-Specific Ulcerative Colitis in Children

The article presents the analysis of laboratory tests, which indicate the response of the body to systemic inflammation. The revealed interconnection of these parameters with peripheral hematopoiesis alterations at chronic inflammatory diseases will allow objectively approaching the diagnostics of functional disorders at non-specific ulcerative colitis in children. The authors attempted to develop new approaches to the analysis of laboratory indicators, which will help to evaluate individual dynamics of processes at the systemic inflammatory response of the body and select adequate therapy of the primary disease.

**Key words:** systemic inflammatory response, ulcerative colitis, peripheral blood parameters, inflammation markers.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 52–55)

хроническую воспалительную реакцию, характеризующуюся повышенным уровнем маркеров воспалительного ответа в крови. Практическим врачам приходится опираться на ряд лабораторных показателей, которые в разобранном виде не способны отразить механизмы нарушения функции исследуемой системы. Именно поэтому тестирование крови как множества взаимосвязанных элементов может способствовать лучшему пониманию механизмов регуляции, оценке клинико-лабораторных данных и функциональных возможностей [3]. В настоящее время остается малоизученным вопрос о связи изменений сывороточных показателей, отражающих воспалительную реакцию организма (острофазные маркеры и показатели обмена железа), с изменениями, выявленными при клиническом и эндоскопическом исследовании у детей с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Сложность состоит в том, что большинство этих показателей являются малоспецифичными, а поэтому не вполне доказательными для диагностики (из-за отсутствия комплексного подхода к их оценке).

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

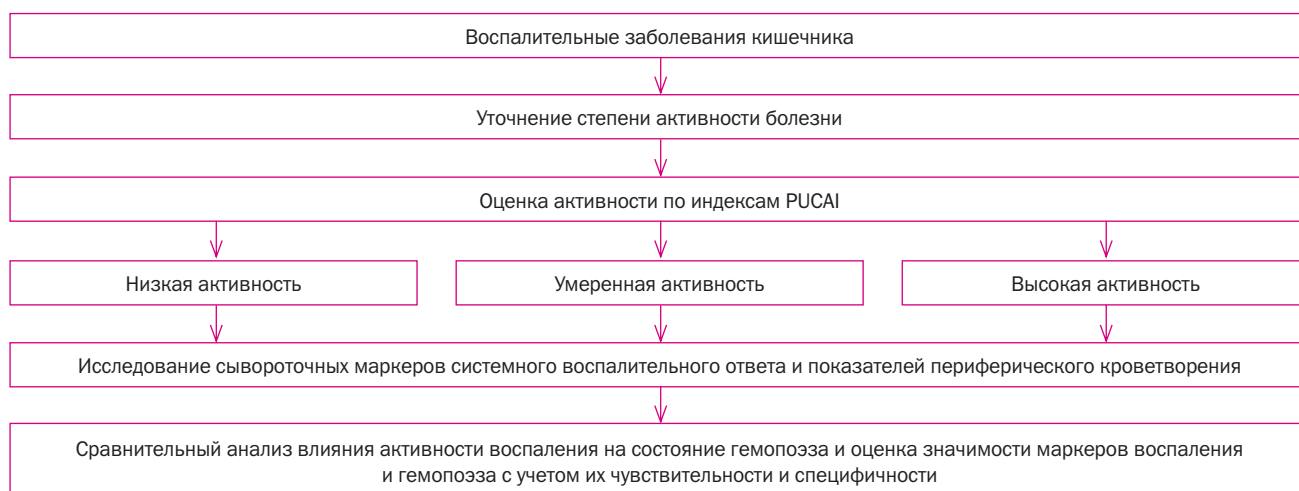
Обследовано 78 детей в возрасте от 3 до 17 лет, из них 38 с язвенным колитом. В группу сравнения вошли 40 здоровых детей. Соотношение мальчики/девочки составило 1:1. Средний возраст пациентов — 11,84 года. Все дети находились на стационарном обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГБУ «НЦЗД» РАМН с диагнозом «Язвенный колит» (ЯК). Продолжительность заболевания со времени установки диагноза до момента исследования колебалась от 6 мес до 12 лет. Все пациенты разделены на группы по степени активности заболевания (низкая, умеренная; высокая). Оценка активности ЯК проводилась по педиатрическому индексу неспецифического язвенного колита PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) [4], в основе которого лежит неинвазивная оценка 6 клинических показателей: абдоминальной боли, ректального кровотечения, консистенции стула, числа дефекаций за сутки, числа ночных дефекаций и уровня двигательной активности. Индекс высоко коррелирует с лабораторной и эндоскопической активностью заболевания. Всем детям проводили исследование крови, стабилизированной ЭДТА (этилендиаминтетраацетат

кальция-натрия) на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex 2000 I (Япония) для определения показателей, отражающих периферическое кроветворение (эритроциты, эритроцитарные индексы, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, тромбоцитарные индексы) [5]. В сыворотке крови исследовали маркеры воспаления и показатели метаболизма железа (С-реактивный белок, СРБ; трансферрин, железо) на биохимическом анализаторе Unicell DxC 600 BD (США). На иммунохимическом анализаторе Access 2 (BD, США) проводили исследование сыворотки крови для определения концентрации ферритина, интерлейкина (Interleukin, IL) 6. Гепцидин определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ELISA, IBL). Полученные данные обработаны в программе статистики SPSS 20,0 непараметрическим методом вариационной статистики. По результатам анализа принимали нулевую или альтернативную гипотезы распределения признака. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса. Оценка чувствительности и специфичности лабораторных тестов проводили с использованием ROC-анализа (рис. 1).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проводили оценку периферических показателей крови: эритроцитов, MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, тромбоцитов в комплексе с сывороточными показателями, изменяющимися на фоне воспалительной реакции (СРБ, IL 6, ферритин, железо, трансферрин, гепцидин — новый лабораторный показатель, характеризующий ответ организма на воспаление и оказывающий влияние на метаболизм железа в организме) [6, 7]. Как видно из представленных данных (табл. 1), при воспалительном ответе организма на фоне язвенного колита наблюдается ответ со стороны кроветворной системы в виде умеренного повышения количества лейкоцитов и одновременного снижения значений индексов красной крови (MCV, MCH, MCHC), характеризующих функциональное состояние гемопоэза, и незначительного изменения количества клеток крови по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,05$ ). Наиболее значимым среди эритроцитарных индексов является показатель MCHC (рис. 2). Количество тромбо-

Рис. 1. Дизайн исследования

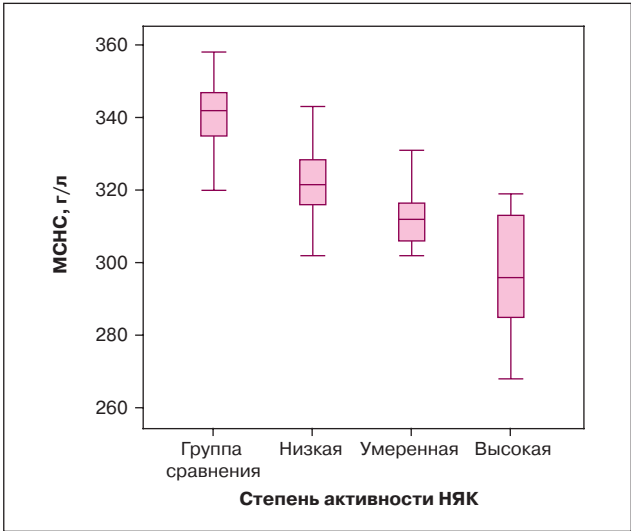


**Таблица 1.** Значения медиан исследуемых показателей крови при неспецифическом язвенном колите у детей

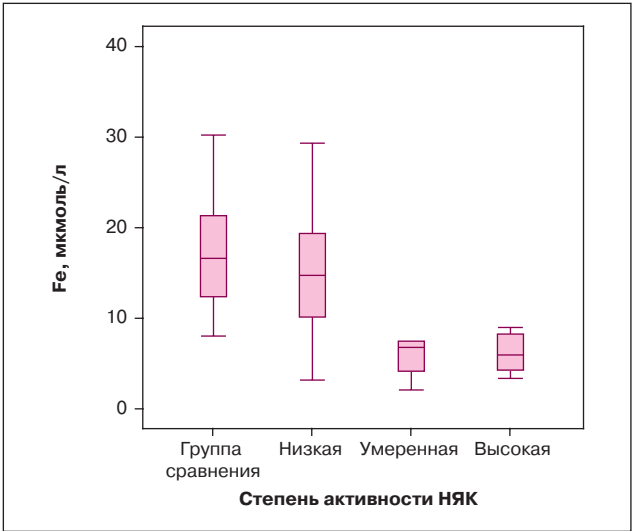
| Лабораторные показатели крови   | Степени активности неспецифического язвенного колита |                      |                    | Группа сравнения | Уровень значимости <i>p</i> |
|---------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|
|                                 | Низкая активность                                    | Умеренная активность | Высокая активность |                  |                             |
| 95% CI                          |                                                      |                      |                    |                  |                             |
| СРБ, мг/л                       | 0,1 (0,1–19,88)                                      | 2,7 (0,1–20,1)       | 6,8 (2,1–18,7)     | 0,1 (0,1–1,0)    | 0,025*                      |
| Ферритин, нг/мл                 | 27,4 (9,2–131,2)                                     | 30,2 (7,12–250,5)    | 20,4 (2,35–110,1)  | 23,5 (16,6–33,9) | 0,98                        |
| IL 6, пг/мл                     | 3,63 (0,98–16,9)                                     | 5,56 (2,53–8,75)     | 6,37 (4,1–18,21)   | 2,2 (1,5–3,5)    | 0,000*                      |
| Гепцидин, нг/мл                 | 118,21 (79–607,9)                                    | 176 (54,85–723)      | 198,9 (28,4–1000)  | 36,5 (0,1–76)    | 0,000*                      |
| Железо, мкмоль/л                | 14,8 (3,2–29,4)                                      | 6,8 (2,1–18,7)       | 6,55 (3,4–9)       | 13,9 (9,2–23,6)  | 0,001*                      |
| Трансферрин, нмоль/л            | 276 (216–336)                                        | 282 (214–334)        | 282,5 (239–382)    | 284,0 (248–327)  | 0,774                       |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л   | 7,0 (4,0–19,2)                                       | 8,81 (0,9–18,3)      | 11,95 (6,7–23,7)   | 7,9 (6–10,3)     | 0,006*                      |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л  | 316 (145–424)                                        | 365 (63–554)         | 381 (422–724)      | 329 (158–450)    | 0,091                       |
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л | 4,7 (4–5,3)                                          | 4,68 (2,8–5,2)       | 5,12 (4,1–6)       | 4,7 (4,1–5,2)    | 0,128                       |
| Гемоглобин, г/л                 | 129 (108–152)                                        | 115 (91–154)         | 113 (53–148)       | 132 (120–150)    | 0,027*                      |
| MCV, фл                         | 86,3 (79,1–97,2)                                     | 83,2 (72,4–105,3)    | 76,3 (57,8–97)     | 82,5 (78,5–87,3) | 0,001*                      |
| MCH, г/л                        | 27,9 (23,9–32)                                       | 24,8 (18,7–28,2)     | 21,4 (16,8–30,6)   | 28,1 (27,2–29,7) | 0,001*                      |
| MCHC, г/л                       | 320 (302–343)                                        | 312 (254–273)        | 290 (268–319)      | 342 (328–352)    | 0,000*                      |

Примечание. \* — различия значимы при  $p < 0,05$ . Все сокращения приведены в тексте.

**Рис. 2.** Значения показателя средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC, г/л) при различной активности неспецифического язвенного колита (НЯК)



**Рис. 3.** Уровень сывороточного железа (мкмоль/л) при различной степени активности неспецифического язвенного колита



цитов и эритроцитов при этом достоверно не отличалось от группы здоровых детей ( $p > 0,05$ ).

При оценке сывороточных показателей отмечено, что уровни трансферрина и ферритина в сыворотке крови больных НЯК значимо не отличались от показателей контрольной группы. Установлено повышение уровня маркеров воспалительного ответа в сыворотке, причем пропорционально повышению степени активности воспаления. Одновременно с ними отмечалось снижение уровней гемоглобина и железа (рис. 3) также пропорционально повышению степени активности воспаления ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наиболее значимыми маркерами воспалительного ответа являются IL 6 и гепцидин.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Как показали проведенные исследования, у детей с НЯК тромбоциты и эритроциты значимо не изменяются. Отмечается прямая зависимость средней силы по Спирмену между IL 6 и СРБ при высокой ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), умеренной ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) и низкой ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ) активности; между гепцидином и IL 6 — при умеренной и высокой активности ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ). Обратная корреляция — между уровнями СРБ и железа при высокой степени активности воспаления ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и отсутствие данной зависимости в других группах; между IL 6 и железом — только при высокой активности ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ); между гепцидином и железом — при умеренной и высокой активности ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, гепцидин лучше других показателей способен отражать воспалительные изменения даже при низкой активности заболевания (рис. 4) в отличие от хорошо известного показателя СРБ, который не может в полной мере отразить степень активности воспаления. Учитывая данные, полученные нами в результате углубленного обследования пациентов с НЯК, установлено, что при этом заболевании происходят изменения в периферическом кроветворении, а индексы красной крови являются чувствительными к воспалению лабораторными тестами.

Полученные данные могут способствовать разработке новых подходов к определению активности воспаления при НЯК и, возможно, в дальнейшем, диагностике нарушений эритрона [8, 9]. Нами были проведены сравнительный анализ влияния активности воспаления на состояние гемопоэза и оценка значимости маркеров воспаления и гемопоэза с учетом их чувствительности и специфичности для использования в практике врача.

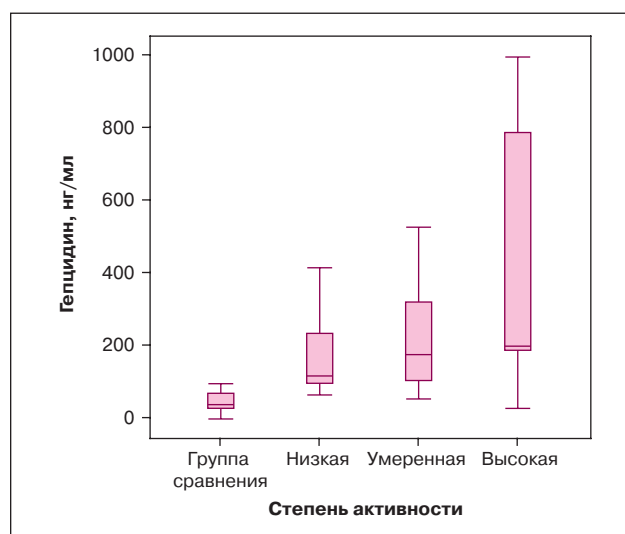
Проанализированы все тесты и выбраны наиболее чувствительные к изменениям на фоне воспаления. Критериями для отбора служили площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность тестов с учетом 95% доверительного интервала (confidence interval, CI 95%), так как наиболее качественными считаются тесты с AUC 0,8–1,0 и высокой чувствительностью. В табл. 2 приведен сравнительный анализ наиболее значимых лабораторных маркеров воспаления.

Как видно из данных табл. 2, IL 6 и гепцидин имеют большее значение AUC, следовательно, способны отвечать даже на минимальные воспалительные изменения с достаточно высоким уровнем специфичности и чувствительности. Показатель СРБ может с достаточной специфичностью проявлять себя только при умеренной и высокой степени активности. Ни один из показателей периферической крови такими данными не обладает, поэтому оценка показателей периферической крови должна проводиться не самостоятельно, а в комплексе с сывороточными маркерами воспалительного ответа и степени активности воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка лабораторных показателей воспалительного ответа и состояния периферического гемопоэза при язвенном колите у детей — весьма важная проблема в педиатрии, так как единичные лабораторные тесты

**Рис. 4.** Уровень гепцидина (нг/мл) в сыворотке при различной степени активности неспецифического язвенного колита



**Таблица 2.** Результаты сравнительного анализа маркеров воспалительного ответа

| Активность болезни | Показатели |            |                |
|--------------------|------------|------------|----------------|
|                    | СРБ (AUC)  | IL 6 (AUC) | Гепцидин (AUC) |
| Низкая             | 0,397      | 0,724      | 0,84           |
| Умеренная          | 0,644      | 0,99       | 0,87           |
| Высокая            | 0,68       | 0,96       | 0,96           |

Примечание. AUC (от area under curve) — площадь под кривой.

не могут обеспечить адекватный подход к оценке патологических нарушений в организме.

Выделенные нами диагностически значимые маркеры воспалительного ответа, такие как гепцидин, IL 6, могут использоваться в качестве базовых критериев оценки активности воспаления, а СРБ — в качестве дополнительного критерия. Среди показателей периферической крови (эритроцитарных индексов) предпочтение следует отдавать показателю МСНС для оценки возможных нарушений в системе эритрона, реагирующих на системное воспаление раньше других.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александрова Ю.Н. О системе цитокинов. *Педиатрия*. 2007; 86 (3): 124–128.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008. 550 с.
- Ботвиньева В.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Перспективы диагностики и лечения различных видов анемии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (5): 35–40.
- Dan Turner, Simon P.L. Travis, Anne M. Griffiths, Frank M. Ruemmele, Arie Levine, Eric I. Benchimol, Marla Dubinsky, George Alex, Robert N. Baldassano, Jacob C. Langer, Robert Shamberger. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 1038 (10): 574–588.
- Briggs C. New red cell parameters on the Sysmex XE-2100 as potential markers of functional iron deficiency. *Infus Ther Transf Med*. 2001; 28: 256–258.

- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102: 783–788.
- Титов В.Н. С-реактивный белок — тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 2: 3–14.
- Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С. Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 110–112.
- Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 15–24.