



Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова

Днепропетровская государственная медицинская академия

Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

Ключевые слова

Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, фекальный кальпротектин.

Несмотря на достижения современной медицины в диагностике воспалительных заболеваний кишечника, оценка его состояния, в частности, выявление кишечного воспаления и его степени, по-прежнему остается актуальной проблемой в гастроэнтерологии. Существующие методики и стандарты для диагностики воспалительных заболеваний кишечника имеют ряд серьезных недостатков, не позволяющих быстро и точно распознать болезнь, определить степень тяжести и фазу заболевания. Так, согласно общепринятым стандартам для постановки диагноза хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), а также для оценки активности воспаления проводят эндоскопическое обследование (колоноскопия или сигмоскопия) с последующей морфологической диагностикой взятых биоптатов [2, 4, 8]. Безусловно, такой подход позволяет с достаточно высокой степенью достоверности установить диагноз неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК), однако, недостатками эндоскопических методов являются инвазивность самой процедуры, сложность ее проведения и длительная, иногда утомительная для пациента подготовка перед исследованием. Кроме того, далеко не все медицинские учреждения имеют в своем распоряжении необходимую эндоскопическую технику, специально оборудованные помещения и высококвалифицированный персонал для проведения своевременной и качественной эндоскопической диагностики. Часто такие факторы, как общее тяжелое сос-

тояние пациента, наличие сопутствующей патологии и другие, делают невозможным проведение эндоскопии не только в объеме колоноскопии, но даже и ректороманоскопии. Следует учитывать, что при такой патологии, как БК, зачастую вообще отсутствуют специфические поражения в толстом кишечнике, а весь процесс часто локализуется только в терминальном отделе тонкой кишки, поэтому выполненная колоноскопия может не дать исчерпывающей информации для постановки диагноза ХВЗК [6, 17].

В Украине, России и других странах СНГ для определения активности воспаления при ХВЗК до сих пор широко используют исследование крови на наличие С-реактивного белка (С-РБ). [5, 17]. До настоящего момента С-РБ считался наиболее чувствительным и специфичным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза [1, 5]. Однако главным недостатком этого метода является то, что уровень С-РБ указывает лишь на наличие воспалительного процесса, но не на его локализацию. Высокие концентрации С-РБ могут наблюдаться не только при ХВЗК, но и при вирусных и бактериальных инфекциях, системных ревматических заболеваниях, наличии в организме новообразований, а также при многих других патологиях, не связанных с пищеварительным каналом [1, 6]. Кроме того, повышение уровня С-РБ коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса только при БК, тогда как при НЯК подобная тенденция не наблюдается [15].

Аналогичная ситуация и с использованием показателей СОЭ в качестве маркера воспаления. Указывая на наличие воспаления, ускоренная СОЭ не дает информации о его источнике. Кроме того, ускоренная СОЭ наблюдается при ряде других воспалительных заболеваний, не связанных с пищеварительным каналом, что, в свою очередь, также не позволяет считать этот показатель специфичным маркером для ХВЗК [1, 15].

В последнее время в диагностике ХВЗК стало популярным определение активности воспаления на основании таких клинических индексов, как Best (или CDAI) [11] и Truelove [7]. Основанные, главным образом, на клинических признаках заболевания, они далеко не всегда соответствуют реальности, не позволяя, таким образом, объективно оценить качественные и количественные характеристики воспаления кишечника [11, 14].

В связи с этим актуальной является разработка диагностических методов, позволяющих в кратчайшие сроки оценить состояние кишечника, характеризующихся простотой выполнения, минимальной инвазивностью или ее полным отсутствием. К таким методам относится определение воспалительных маркеров в кале пациента. Одним из таких маркеров считается фекальный кальпротектин (ФК) [16]. В экономически развитых странах Европы уровень ФК является определяющим в оценке активности воспаления при ХВЗК [11, 15].

Кальпротектин — протеин, содержащийся в нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, обладает устойчивостью к метаболическому распаду и, благодаря содержащемуся в нем кальцию, — к высокой температуре, действию протеолитических ферментов [16]. Кальпротектин играет в основном защитную роль, известно, что его концентрация в кале коррелирует с интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки (СО) кишечника [11, 12].

Цель исследования — оценить уровень ФК, полученный у больных с ХВЗК в зависимости от выраженности эндоскопической и гистологической активности воспаления кишечника.

Материалы и методы

В исследование было включено 111 человек, из них у 48 был диагностирован НЯК, у 32 — БК, а 31 пациент не имел каких-либо заболеваний кишечника (контрольная группа). Возраст пациентов — от 18 до 67 лет. Женщин было 57 (51,4 %).

Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнестических данных, а также согласно существующим общепринятым стандартам обследования пациентов с патологией кишечника.

При этом всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование кишечника в объеме фиброколоноскопии или сигмоскопии (колоноскопиями Pentax FC-38FJ (Япония), Olympus SF-IL (Япония)). Перед обследованием пациентам проводили подготовку кишечника с помощью препаратов «Фортранс», «Эндофальк» или путем очистительных клизм. Во время эндоскопии брали образцы СО из каждого отдела кишечника для обязательного гистологического обследования.

Образцы ткани фиксировали в формалине и окрашивали гематоксилином и эозином. Эндоскопическую и морфологическую оценку воспаления проводили согласно общепринятым критериям. При этом учитывали наличие таких изменений в СО, как гиперемия, рыхлость СО, геморрагии, нарушение сосудистого рисунка, наличие дефектов СО различной протяженности и формы, кровоточивости, гнойных и фибринозных наложений [7, 8].

В исследование целенаправленно привлекали пациентов с ХВЗК различной степени тяжести, а также находящихся в стадии как обострения, так и ремиссии. Тяжесть состояния пациентов с БК определяли согласно индексу Best, при этом сумма баллов менее 150 расценивалась как клиническая ремиссия БК, 150—300 — как легкая степень тяжести БК, 301—450 — как средняя степень тяжести, свыше 450 — как тяжелая степень течения заболевания [11].

Клиническую степень тяжести НЯК определяли согласно критериям Truelove, которые учитывают частоту стула, показатели крови, в частности, СОЭ и наличие системных проявлений НЯК.

Уровень ФК определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирмы Buhlmann (Швейцария) на приборе Humanrider (Германия).

Математический анализ результатов исследования проведен с оценкой достоверности в группах по параметрическому критерию Стьюдента, а также по непараметрическим критериям Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова.

Результаты и обсуждение

У больных НЯК уровень ФК превышал аналогичный показатель контрольной группы: $(69,78 \pm 8,23)$ мкг/г ($5-110,4$ мкг/г) по сравнению с $(13,72 \pm 2,02)$ мкг/г ($p < 0,05$). Анализ взаимосвязи уровня ФК и степени тяжести заболевания (рис. 1) показал наличие прямой зависимости у больных со средней и тяжелой степенью заболевания ($p < 0,001$). Что касается легкой степени тяжести, то здесь зависимость носила лишь характер тенденции ($p > 0,05$).

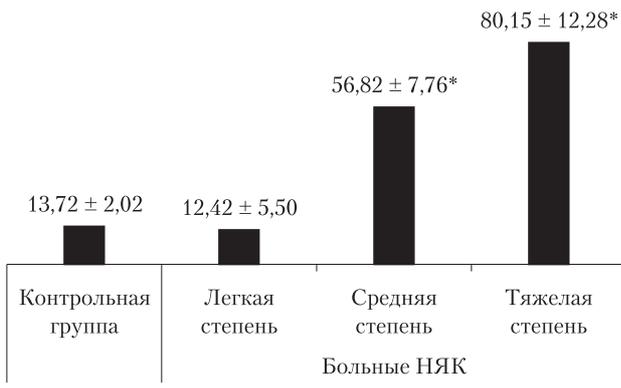


Рис. 1. Концентрація ФК (мкг/г) у больних НЯК в залежності від ступеня тяжкості захворювання: * $p < 0,05$ по порівнянню з контролем

При оцінці залежності рівня ФК у больних с ХВЗК від ендоскопічної активності запалення (рис. 2) між цими показателями виявлена тесна кореляція ($r = 0,48$, довірительний інтервал $0,33-0,65$; $p < 0,05$).

При аналізі рівня ФК в групі больних БК спостерігали схожу картину — середній рівень

ФК при цій патології перевищував показателю здорових пацієнтів: ($61,72 \pm 6,65$) мкг/г ($5-107,3$ мкг/г) по порівнянню с ($13,72 \pm 2,02$) мкг/г ($p < 0,05$).

Максимальних значень рівень ФК досягав у больних, існують тяжку ступень течення захворювання, мінімальних — у больних с легкою ступенню течення (рис. 3)

Кореляція між ендоскопічною і морфологічною оцінкою ступеня кишечного запалення і концентрацією ФК у больних ХВЗК була тесною ($r = 0,65$, довірительний інтервал $-0,48-0,75$; $p < 0,05$).

При порівнянні показателю ФК у пацієнтів с ХВЗК, перебуваючих в стадії обострення і стадії ремісії (рис. 4) було виявлено, що концентрація ФК у больних в активній стадії захворювання була суттєво вище аналогічного показателя больних, знаходячись в стадії ремісії ($p < 0,05$).

Таким образом, виявлено тесну кореляційну залежність між активністю ХВЗК і концентрацією ФК ($p < 0,05$).

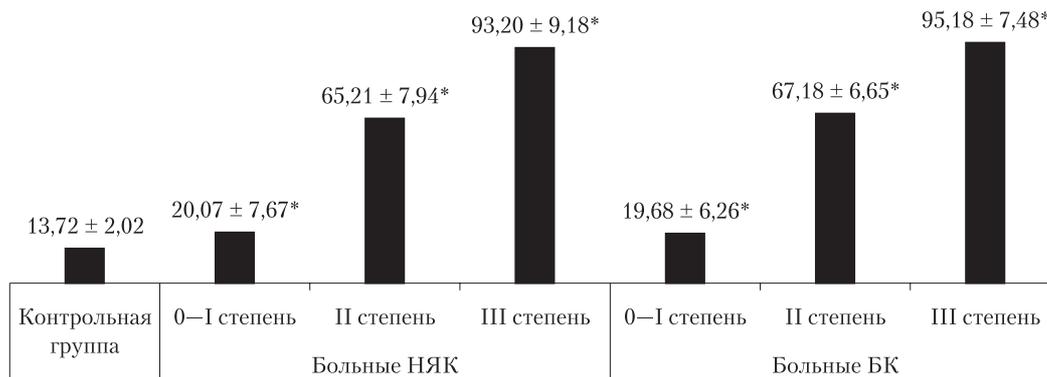


Рис. 2. Концентрація ФК (мкг/г) у больних ХВЗК в залежності від ендоскопічної активності запалення: * $p < 0,05$ по порівнянню з контролем

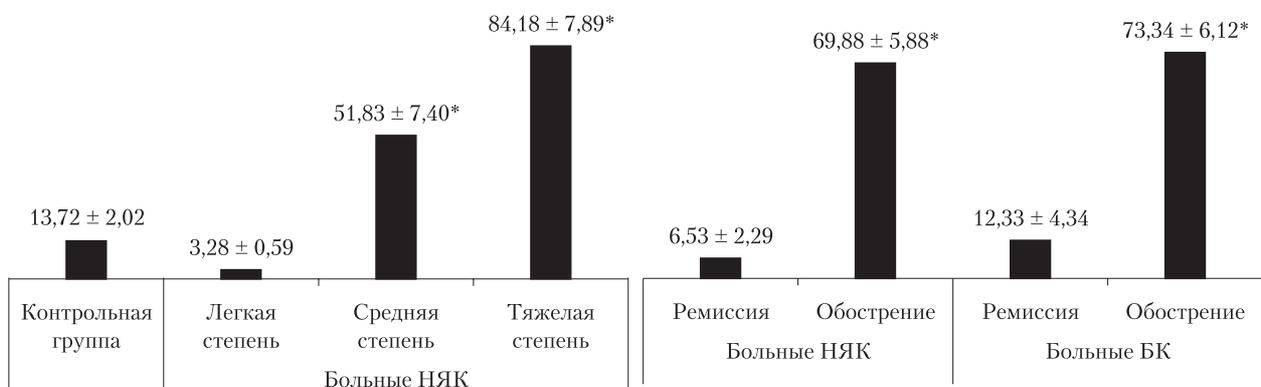


Рис. 3. Концентрація ФК (мкг/г) у больних БК в залежності від ступеня тяжкості захворювання: * $p < 0,05$ по порівнянню з контролем

Рис. 4. Концентрація ФК (мкг/г) у больних ХВЗК в залежності від стадії активності захворювання: * $p < 0,05$ по порівнянню з контролем

Выводы

Содержание фекального кальпротектина у больных НЯК и БК достоверно превышает этот показатель у лиц без воспалительных заболеваний толстой кишки ($p < 0,05$).

Уровень фекального кальпротектина как у больных НЯК, так и у больных БК тесно коррелирует с фазой заболевания и активностью воспаления, установленной согласно эндоскопическим и гистологическим критериям ($r = 0,65$).

Концентрация фекального кальпротектина может служить достоверным критерием для дифференциальной диагностики функциональных и воспалительных заболеваний толстой кишки.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. А.А. Шептулина.— М.: Гэотар-Мед, 2001.— 528 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.— М., Трианда-Х, 1998.
3. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // Фарматека.— 2009.— № 13.— С. 38—44.
4. Веселов В.В., Васильченко А.В. Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона. Эндоскопические индексы активности // Клин. эндоскопия.— 2006.— № 3 (9).— С. 15—17.
5. Григорьев П.Я., Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. и др. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения // Практик. врач.— 1998.— № 2.— С. 2—13.
6. Звягінцева Т.Д., Гриднева С.В. Сучасні підходи до діагностики хронічних захворювань кишечника // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 2.— С. 44—48.
7. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. Неспецифический язвенный колит.— М.: Мед. информ. агентство, 2008.— 256 с.
8. Маржатка З. Терминология, определение терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта.— 3 изд.— Hamburg, Germany: Normed Verlag, 1996.— 135 с.
9. Ноздрин В.И. Экспресс-гистология: Учеб. пособие.— 4-е изд., доп., перер.— М.: Мед. информ. агентство, 2008.— 208 с.
10. Сотников В.Н., Разживина А.А., Веселов В.В. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки.— М.: Экстрепринт, 2006.— 280 с.
11. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study // Gastroenterol.— 1976.— N 70.— P. 439—444.
12. Carroccio A., Jacono G., Cottone M. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: A prospective study in adults and children // Clin Chemistry.— 2003.— N 49.— P. 861—867.
13. Kefalides P.T., Hanauer S.B. Ulcerative colitis: diagnosis and management // Hospital Physician.— 2002.— P. 53—63.
14. Lee D.S. The Role of endoscopy in inflammatory bowel disease // Medscape Gastroenterol J.— 2001.— N 3 (5).— P. 45—52.
15. Nikolaus S., Shreiber S. Diagnostic of inflammatory bowel disease // Gastroenterol.— 2007.— Vol. 135 (5).— P. 1670—1689.
16. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. et al. Normalization of faecal calprotectin: A predictor of healing in patients with inflammatory bowel disease // Scand. University Press.— 2004.— N 9.— P. 1017—1020.
17. Tibble J., Sigthorsson G., Bridger S. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // Gastroenterol.— 2000.— Vol. 119.— P. 15—22.
18. Tromm A., May B. Inflammatory bowel disease. Endoscopic diagnostics (revised edition 2004).— Falk Foundation e.v., 2004.— 36 p.

Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова

Вміст фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Наведено результати дослідження рівня фекального кальпротектину (ФК) у 32 пацієнтів з хворобою Крона (ХК) та у 48 — з неспецифічним виразковим колітом (НВК) залежно від ступеня тяжкості захворювання, а також від ендоскопічної та морфологічної оцінки запального процесу у кишечнику. Для достовірності отриманих даних показники ФК хворих на хронічні запальні захворювання кишечника порівнювали з аналогічними показниками 31 здорової особи, які склали контрольну групу. Середній рівень ФК у хворих на НВК становив 69,78 мкг/г, у хворих на ХК — 61,72 мкг/г, у групі контролю — 13,72 мкг/г. Виявлено тісну кореляцію між рівнем ФК та клінічними ступенями тяжкості хворих на хронічні запальні захворювання кишечника ($p < 0,001$), а також між ендоскопічною та морфологічною вираженістю кишкового запалення і рівнем ФК ($p < 0,001$). Зроблено висновок, що метод визначення рівня ФК для підтвердження наявності запалення у кишечнику має високу діагностичну цінність.

Yu.M. Stepanov, N.S. Fedorova

The fecal calprotectin levels in patients with chronic inflammatory bowel diseases

The article presents results of the investigation of fecal calprotectin (FC) levels in 32 patients with Crohn's disease (CD) and 48 subjects with ulcerative colitis (UC) depending on the degree of disease severity as well as on the endoscopic and morphological evaluation of inflammatory process in bowel. To make the data significant, the obtained FC parameters of patients with chronic inflammatory bowel diseases were compared with those of

31 healthy subjects from the control group. The mean FC level in patients with UC was 69.78 $\mu\text{g/g}$ comparing with control group (13.72 $\mu\text{g/g}$). In the group of patients with CD mean FC level was 61.72 $\mu\text{g/g}$ that was significantly higher than in controls. The significant correlation was revealed between FC level and clinical severity in patients with chronic inflammatory bowel diseases. The correlation between endoscopic and morphological severity of bowel inflammation and FC level in patients with chronic inflammatory bowel diseases was also marked. Thus these results confirmed the high diagnostic value of the method of fecal calprotectin indication in the confirmation of inflammation presence in bowel.

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. Газети «Правда», 96
Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 12 березня 2010 р.