

СЫВОРОТОЧНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН ЯВЛЯЕТСЯ МАРКЕРОМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Сагынбаева В. Э., Лазебник Л. Б.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

WHEY CALPROTECTIN IS A MARKER FOR DETERMINING THE ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS AND THE EFFECTIVENESS OF THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Sagynbaeva V. E., Lazebnik L. B.

State funded institution of higher professional education "Moscow State Medical and Dental University of A.I. Evdokimov"

Сагынбаева Венера Эсенбаева к.м.н. ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», кафедра терапии, гериатрии и профилактики

Лазебник Леонид Борисович д.м.н., Профессор, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», кафедра терапии, гериатрии и профилактики

Sagynbaeva Venera E., cms, State funded institution of higher professional education "Moscow State Medical and Dental University of A.I. Evdokimov", the department of therapy, geriatrics and preventive treatment

Lazebnik Leonid B., MD, professor, State funded institution of higher professional education "Moscow State Medical and Dental University of A.I. Evdokimov", the department of therapy, geriatrics and preventive treatment

Сагынбаева
Венера Эсенбаевна.
Sagynbaeva Venera E
E-mail:
venera_32@rambler.ru

Резюме

Повышение содержания уровня кальпротектина в сыворотке крови (СКП) у больных воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) тесно связано с увеличением показателей острой фазы воспаления и сочетается с ухудшением клинической и эндоскопической активностью заболеваний. В стадии обострения ВЗК концентрация СКП зависла от степени активности воспалительного процесса, а не от локализации. Тест с СКП является высокочувствительным методом для оценки степени активности воспалительного процесса и эффективности терапии при ВЗК. После трансплантации мезенхимальными стромальными клетками костного мозга и стандартной терапии в большей степени снижаются уровни СКП, чем при селективной иммуносупрессивной терапии инфликсимабом (ИНФЛ) у больных ВЗК.

Ключевые слова: Болезнь Крона, инфликсимаб, мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, иммуносупрессоры, кальпротектин в сыворотке крови, язвенный колит.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):25–31

Summary

The increase in the concentration level of calprotectin in serum (ICP) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is closely associated with increased rates of acute phase of inflammation and combined with worsening of clinical and endoscopic disease activity. In the acute stage IBD concentration UPC hung on the degree of inflammatory activity, not localization. Test with the act is a highly sensitive method for assessing the degree of inflammatory activity and the effectiveness of therapy in IBD. After transplantation of mesenchymal stromal cells from bone marrow and standard therapy largely reduced levels SKP than selective immunosuppressive therapy with infliximab (INFL) in patients with IBD.

Keywords: Crohn's disease, infliximab, mesenchymal stromal cells in the bone marrow, immune system suppressors, calprotectin in serum, ulcerative colitis.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 107 (7):25–31

Кальпротектин был впервые выделен из нейтрофилов в 1980г [1]. В его составе содержатся кальций (36kDa) и цинк в сочетании с цитоплазматическими белками (50–60%), что нашло отражение в его названии [2]. Кальпротектин — это белок протеин, состоящий из 2 подгрупп: 8 и 14 кД, вырабатывается нейтрофилами при активации, разрушения и гибели, в меньшей степени макрофагами и моноцитами в биологических жидкостях при воспалительных состояниях [3,4,5]. Кальпротектин играет регуляторную роль при воспалительном процессе и обладает как антимикробной, так и антипролиферативной способностью.

Кальпротектин имеет молекулярную массу 36,5 кДа [6] и в результате диффузии попадает из воспалительных очагов в циркуляцию, что делает возможным определение его концентрации в сыворотке крови [7]. Период полужизни кальпротектина в крови равен 5ч [8]. Кальпротектин исследован при ряде воспалительных заболеваний суставов (при ВЗК в литературе недостаточно), при которых обнаружена высокая корреляция между уровнем кальпротектина, клинической активностью болезни и уровнями С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ [9,10,11,12]. В единичных исследованиях было показано, что уровень кальпротектина уменьшается в результате эффективного лечения [13].

Фагоциты, экспрессирующие S100A8/S100A9, были обнаружены в областях воспаления кишечника [14]. Кальпротектин в последние годы используется для диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и оценки степени их активности. Золотым стандартом определения активности ВЗК ранее считался показатель экспрессии меченных индием-111 нейтрофилов, но длительность исследования (3сут), высокая стоимость и ионизирующая радиация ограничивают его широкое применение. Результаты определения фекального кальпротектина (ФКП) строго коррелировали с фекальной экспрессией меченных индием-111 нейтрофилов ВЗК. Поэтому определение ФКП — простая и недорогая альтернатива для диагностики заболеваний кишечника [15]. Так, при обострении болезни Крона концентрация кальпротектина плазмы крови значительно увеличивается [16]. Кальпротектин может быть маркером как локального, так и системного воспаления [17,18].

Определение ФКП имеет большое значение и для диагностики энтеропатии, обусловленной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Хотя длительное время она недооценивалась в связи с трудностями диагностики [19]. НПВП обусловленная энтеропатия — это патология тонкой кишки, возникающая в связи с приемом НПВП и характеризующаяся нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белки и диапедезом эритроцитов, приводящих к железодефицитной анемии и гипохромии, а также повреждению слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнениями — кровотечениями и перфорацией, проявлением циркулярных стриктур (диафрагм) и нарушением проходимости кишечника [20]. НПВП изменяют проницаемость кишечной стенки и поверхностное натяжение слизистой оболочки тонкой кишки, поэтому процесс

в этой области не реагирует на применение ингибиторов протонной помпы, а железодефицитная анемия не поддается лечению препаратами железа [21]. В специально проведенном исследовании концентрация ФКП после лечения НПВП повышалась у 44% больных, т.е. практически у каждого второго развивалась НПВП-обусловленная энтеропатия [22]. В другом исследовании у здоровых добровольцев после 14-дневного применения диклофенака натрия по 75мгх2 раза в сутки и омепразола 20мг/сут концентрация кальпротектина в кале увеличилась в 5 раз [23]. В то же время применение аспирина в кардиопротективных дозах не влияло на этот показатель: средняя концентрация кальпротектина у больных (57,9мкг/г) не отличалась от таковой в контроле (45,7мкг/г) [24]. Интересно, что при хроническом гастрите уровень ФКП не повышается [25].

У здоровых людей «нормальные» уровни кальпротектина в сыворотке крови меньше 50мкг/г, но значительные увеличения его концентрации отмечались при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта. Кальпротектин стабильный при комнатной температуре до 5 дней, его возможно анализировать также в сыворотке и он уменьшается после введения инфликсимаба. Кальпротектин является предпочтительным перед СРБ, для того чтобы контролировать активность воспалительного процесса. Более стабильные уровни кальпротектина в кровотоке, чем в фекальном случае. Анализ кальпротектина в кровотоке делает его более допустимым биомаркером при воспалительных заболеваниях кишечника и считается более чувствительным методом для оценки эффективности терапии и степени активности БК и ЯК [26].

Lonnkvist M. H. и соавт. наблюдали 22 больных с БК, получавших терапию инфликсимабом. У этих больных была определена концентрация кальпротектина в сыворотке крови (СКП) в начале исследования и в дальнейшем контролировались 6 нед. и через 6мес. Уровень СКП значительно уменьшился после каждой инфузии ИНФЛ с 777,8 до 584,4 мкг/г и с 1096 до 669,9 мкг/г соответственно, но примерно у половины больных были отмечены рецидивы в течение 6-месячного периода наблюдения (кальпротектин вернулся на базовый уровень). Хотя на фоне терапии ИНФЛ отмечалось клиническое улучшение БК, воспалительные маркеры не нормализовались, отражая течение хронического воспалительного процесса, который может потребовать продолжительную антицитокиновую терапию [27]

При ВЗК чувствительность метода составляет 89%, а специфичность — 79%. Определение кальпротектина позволяет неинвазивно дифференцировать синдром раздраженного кишечника и воспалительные заболевания кишечника.

Таким образом, кальпротектин может быть реальным методом, позволяющим на современном этапе развития медицины не только решать проблемы неблагоприятного действия НПВП, но и контролировать как локальные, так и системные воспалительные процессы, а также определять эффективность противовоспалительной терапии.

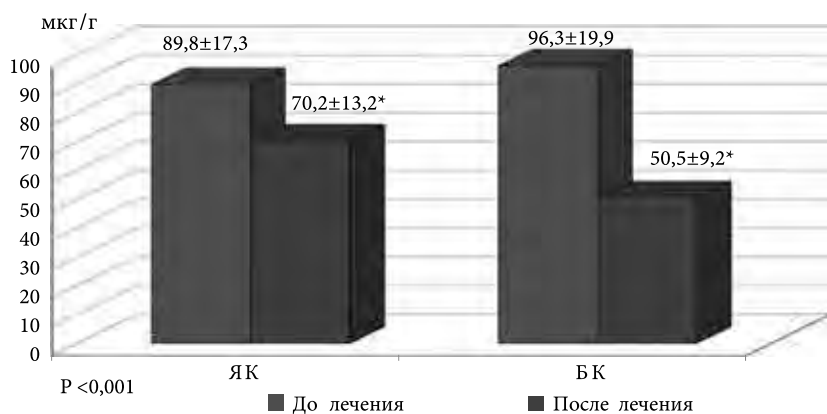


Рисунок 1.
Содержание СКП в сыворотке крови у больных с ВЗК по нозологиям

Однако, сведений о кальпротектина в сыворотке крови в оценке степени активности воспалительного процесса при ВЗК в литературе недостаточно. Вышеизложенные обстоятельства определили цель настоящего исследования.

Материал и методы исследования

Для оценки активности воспалительного процесса и определения эффективности лечения при ВЗК в зависимости от вида терапии нами проводилось определение концентрации кальпротектина в сыворотке крови до и после лечения у 49 больных ВЗК, с хроническим непрерывно рецидивирующим течением, находившихся на лечении с 2010 по 2012 гг. в отделении патологии кишечника ЦНИИГ. Из 49 больных ВЗК 32 с язвенным колитом (ЯК) (22 мужчин, 10 женщин) и 17 с болезнью Крона (БК) (9 мужчин, 8 женщин). Возраст больных составлял 16–68 лет, средний возраст – 37,2 ± 1,7 (М ± σ). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, иммунологических, гистологических и инструментальных методов исследования.

Для реализации поставленной задачи нами в зависимости от метода проводимой терапии были сформированы три группы больных ВЗК с хроническим непрерывным и хроническим рецидивирующим течением: 1-я группа больных (n=17), которым проводилась индукционная и поддерживающая терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг массы тела (по схеме); 2-я группа (n=17) — проводилась комплексная противовоспалительная

Цель исследования: изучить концентрацию кальпротектина в сыворотке крови для оценки степени активности воспалительного процесса и определения эффективности различных видов терапии при ВЗК.

терапия с введением культуры мезенхимальных стромальных клеток (МСК); Больным данной группы за 2–3 дня до введения МСК отменяли иммуносупрессоры (азатиоприн), снижали дозу кортикостероидов до 15–20 мг/сут до полной отмены (при отсутствии рецидива заболевания) в течение 6–8 нед, дозу аminosалицилатов оставляли на уровне 2,0 г/сут; 3-я группа больных (n=15) — получала стандартную противовоспалительную терапию (5-АСК в среднесуточной дозе 3,0–4,0 г/сут, глюкокортикостероиды в дозе 0,5–0,75 мг/сут и /или цитостатики в среднесуточной дозе 100мг/сут).

Уровень СКП в сыворотке крови определяли в группе получавших ИНФЛ после очередного введения ИНФЛ, в группах получавших МСК и СТ до и после терапии. Концентрация кальпротектина исследовалась в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с применением тест-систем «Immun diagnostik» (Германия). Общий анализ крови и СРБ определялся общепринятым методом. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «STATISTICA 6.0», достоверность полученных величин определяли при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных результатов было установлено, что среди 49 больных ВЗК повышенное содержание кальпротектина в сыворотке крови выявлено у 20 чел (40,8 %). Из 20 больных ВЗК уровень сывороточного кальпротектина (СКП) колебался от 60,6 до 250 мкг/г при средней концентрации 170,6 ± 17,0 мкг/г (норма < 50 мкг/г).

Как видно из рис.1, из 32 больных ЯК при обострении заболеваний содержание СКП в среднем составило 89,8 ± 17,3 мкг/г. Концентрация уровня СКП колебалась от 60 до 250 мкг/г. При БК среди 17 больных при обострении заболеваний содержание СКП в среднем составило 96,3 ± 19,9 мкг/г,

а уровень его также колебался от 60 до 216 мкг/г (норма < 50 мкг/г). Содержание СКП у больных ЯК и БК достоверно не различалось (p=0,241). В обеих группах заболевания ЯК и БК после проводимой терапии отмечалось достоверное снижение уровня СКП p<0,001 (рис.1).

Для выяснения зависимости показателей СКП от особенности поражения кишечника мы изучали концентрацию СКП у больных ВЗК в зависимости от локализации воспалительного поражения (рис.2)

Из данных рис.2., среди больных ЯК наибольший уровень СКП отмечался при дистальном поражении (118,0 ± 66,1 мкг/г), наименьший уровень — при

Рисунок 2.
Концентрации СКП у больных с ВЗК в зависимости от локализации поражения

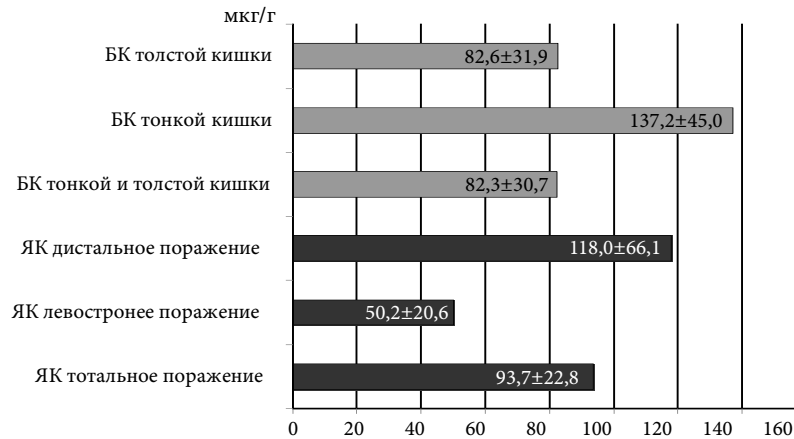


Рисунок 3.
Зависимость уровня СКП от показателей острой фазы рецидива ЯК и БК

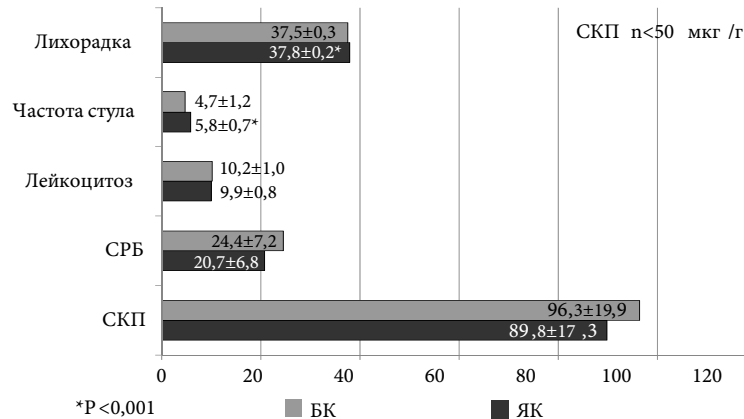


Таблица 1
Уровень кальпротектина в сыворотке крови в сравниваемых группах ЯК в зависимости от вида и продолжительности терапии

№	Группы больных	На фоне лечения	После лечения	p
1	Группа больных, получавших ИНФЛ (n=10)	40,0±14,6	49,3±17,0	0,206
2	Группа больных, получавших МСК (n=12)	105,8±34,6*	62,7±19,0	<0,001
3	Группа больных, получавших системные кортикостероиды и иммуносупрессоры (n=10)	118,9±31,0*	96,4±29,5	0,114

Примечание:
*p < 0,001 в сравнении между ИНФЛ и МСК,СТ

Таблица 2
Взаимосвязь СКП с активностью течения и показателями острой фазы воспаления в сравниваемых группах ЯК в зависимости от вида терапии

Показатели	ИНФЛ (n=10)		МСК (n=12)		СТ (n=10)	
	на фоне лечения	После лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Клин. акт.	7,9±1,6	7,6±1,4	6,3±1,0	1,9±0,4**	6,8±1,2	2,0±0,5**
Эндос. акт.	5,3±1,1	4,7±1,4	5,1±1,0	3,2±0,8**	6,2±0,8	3,0±0,4**
Частота стула	5,0±1,0	5,9±1,1	4,6±0,9	2,1±0,3**	7,9±1,8	1,6±0,4**
СКП (мкг/г)	40,0±14,6	49,3±17,0	105,8±34,6	62,7±19,0**	118,9±31,0	96,4±29,5
СРБ	9,5±2,7	12,9±6,0	14,8±4,3	7,8±1,6**	37,7±18,8	18,7±9,2*
Лейкоциты	8,3±1,1	8,5±1,1	8,9±1,3	9,7±0,8	12,7±1,4	11,7±1,1

Примечание:
*p < 0,01; **p < 0,001

Таблица 3
Уровень кальпротектина в сыворотке крови в сравниваемых группах БК в зависимости от вида и продолжительности терапии (n=17)

№	Группы больных	На фоне лечения	После лечения	p
1	Группа больных, получавших ИНФЛ (n=7)	44,0±10,0	64,2±18,7	<0,02
2	Группа больных, получавших МСК (n=5)	110,9±39,3*	41,2±18,8	<0,001
3	Группа больных, получавших системные кортикостероиды и иммуносупрессоры (n=5)	141,5±42,4*	46,4±1,8	<0,001

Примечание:
*p < 0,001 в сравнении между ИНФЛ и МСК,СТ

левостороннем поражении ($50,2 \pm 20,6$ мкг/г). У больных с тотальным поражением уровень СКП составлял в среднем $93,7 \pm 22,8$ мкг/г.

При БК наиболее высокий уровень СКП отмечался у больных БК тонкой кишки ($137,2 \pm 45,0$ мкг/г), у больных с БК в форме илеоколита и БК толстой кишки уровень СКП составлял в среднем $82,3 \pm 30,7$ и $82,6 \pm 31,9$ мкг/г соответственно.

Таким образом, в результате проведенных исследований у больных ВЗК в стадии обострения заболевания повышенная концентрация СКП зависела от степени активности воспалительного процесса, а не от локализации поражения.

Мы сопоставили также показатели острой фазы воспаления ЯК и БК с уровнем СКП и (рис.3)

На рис.3 показана зависимость уровня СКП от показателей острой фазы рецидива ВЗК. При ЯК и БК в стадии обострения заболевания повышение СКП сопровождалось диареей, лихорадкой, лейкоцитозом, увеличением СРБ. Частота стула у больных ЯК и БК в среднем составляла соответственно $5,8 \pm 0,7$ и $4,7 \pm 1,2$ в/сут, лихорадка достигла в среднем $37,8 \pm 0,2$ и $37,5 \pm 0,3$ °C, лейкоцитоз до $9,9 \pm 0,8$ и $10,2 \pm 1,0$ тыс, СРБ увеличивался в среднем до $20,7 \pm 6,8$ и $24,4 \pm 7,2$ мг/л. Повышение уровня СКП при ЯК и БК достигало $89,8 \pm 17,3$ и $96,3 \pm 19,9$ мкг/г соответственно.

Таким образом, полученные данные результаты показали, что повышение содержания уровня СКП у больных ЯК тесно связано с выраженностью острофазового периода и сочетается с клинической и эндоскопической активностью ВЗК.

Мы сопоставили также клиническую активность ЯК по критериям индекса Рахмилевича, Мейо и показателями острого воспаления с уровнем СКП до и после различных видов терапии.

Как показали результаты настоящего исследования, концентрация СКП в стадии обострения в группах больных ЯК, получавших МСК и СТ, была достоверно выше ($p < 0,001$), по сравнению с группой больных, получавших ИНФЛ. Необходимо отметить, что в группу получавших ИНФЛ вошли больные после очередного введения препарата, а в группу, получавших МСК и СТ, вошли больные до начала терапии.

Из табл. 1 следует, что после проводимой терапии отмечалось достоверное снижение продукции СКП (с $105,8 \pm 34,6$ до $62,7 \pm 19,0$ мкг/г) в группах больных, которым проводилась трансплантация МСК, $p < 0,001$. Концентрация СКП, несмотря на проводимую терапию ИНФЛ, не только не снижалась, а напротив, отмечалась тенденция к повышению с $40,0 \pm 14,6$ до $49,3 \pm 17,0$ мкг/г ($p = 0,206$). В группе получавших СТ, также после проводимой терапии концентрации СКП отмечалась тенденция к снижению с $118,9 \pm 31,0$ до $96,4 \pm 29,5$ мкг/г, что достоверно не различалось ($p = 0,114$). (табл. 1).

Как видно из табл. 2, при ЯК в группах МСК и СТ в стадии обострения заболеваний повышение уровня СКП сопровождалось повышением индексов клинической, эндоскопической активности заболевания и показателей острой фазы воспаления (повышением СРБ, лейкоцитозом).

После трансплантации МСК при ЯК отмечается статистически значимое уменьшение ($p < 0,001$)

концентрации СКП по мере снижения степени тяжести клинических и эндоскопических симптомов заболевания. Также снижение концентрации СКП сопровождалось клиническим улучшением течения ЯК: уменьшением болей в животе и снижением частоты стула с $4,6 \pm 0,9$ до $2,1 \pm 0,3$ раз в сутки ($p < 0,001$), а также уменьшением активности воспалительного процесса: снижением СРБ с $14,8 \pm 4,3$ до $7,8 \pm 1,6$ мг/л ($p < 0,001$). Однако по уровню концентрации лейкоцитоза, несмотря на проводимую терапию, отмечалась тенденция к повышению: с $8,9 \pm 1,3$ до $9,7 \pm 0,8$ тыс ($p = 0,098$)

В группе больных, получавших СТ, тенденция к снижению СКП также сопровождалась достоверным снижением индексов клинической и эндоскопической активности заболевания: с $6,8 \pm 1,2$ до $2,0 \pm 0,5$ и с $6,2 \pm 0,8$ до $3,0 \pm 0,4$ баллов соответственно ($p < 0,001$). Данное снижение сопровождалось клиническим улучшением ЯК: уменьшением болей в животе и снижением частоты стула с $7,9 \pm 1,8$ до $1,6 \pm 0,4$ раз в сутки, а также уменьшением активности воспалительного процесса: снижение СРБ с $37,7 \pm 18,8$ до $18,7 \pm 9,2$ мг/л ($p < 0,001$), однако снижение лейкоцитоза не носило достоверного характера: с $12,7 \pm 1,4$ до $11,7 \pm 1,1$ ($p = 0,093$).

В группе больных, получавших ИНФЛ, повышение уровня СКП сопровождалось уменьшением индексов клинической и эндоскопической активности с $7,9 \pm 1,6$ до $7,6 \pm 1,4$ и с $5,3 \pm 1,1$ до $4,7 \pm 1,4$ баллов соответственно, однако эти данные статистически недостоверны ($p = 0,601$ и $p = 0,301$ соответственно). Данное повышение СКП сопровождалось клиническим ухудшением течения ЯК: усилением боли в животе и учащением частоты стула с $5,0 \pm 1,0$ до $5,9 \pm 1,1$ раз в сутки ($p = 0,072$). Показатели острой фазы воспаления, несмотря на проводимую терапию инфликсимабом, выявлено увеличение концентрации СРБ и лейкоцитоза: с $9,5 \pm 2,7$ до $12,9 \pm 6,0$ мг/л и с $8,3 \pm 1,1$ до $8,5 \pm 1,1$ соответственно, однако они были статистически недостоверными ($p = 0,120$ и $p = 0,689$). Динамика СКП на фоне проводимой противовоспалительной терапии ЯК представлена в таблице 2.

Мы сопоставили также клиническую активность БК по критериям индекса Беста и показателям острой фазы воспаления с уровнем СКП до и после различных видов терапии.

Как показали результаты настоящего исследования, концентрация СКП в стадии обострения в группах больных БК, получавших МСК и СТ, была достоверно выше ($p < 0,001$), по сравнению с группой больных, получавших ИНФЛ. Необходимо отметить, что в группу получавших ИНФЛ вошли также больные после очередного введения препарата, а в группу, получавших МСК и СТ, вошли больные до начала терапии (табл 3).

Как видно из табл. 3, после проводимой терапии отмечалось достоверное снижение продукции СКП (с $110,9 \pm 39,3$ до $41,2 \pm 18,8$ и с $141,5 \pm 42,4$ до $46,4 \pm 1,8$ мкг/г соответственно) в группах больных, которым проводилась трансплантация МСК и в группе получавших СТ, $p < 0,001$. Концентрация СКП, несмотря на проводимую терапию ИНФЛ, не только не снижалась, а напротив отмечалось достоверное повышение с $44,0 \pm 10,0$ до $64,2 \pm 18,7$ мкг/г ($p < 0,02$).

Таблица 4

Взаимосвязь СКП с активностью течения и показателями острой фазы воспаления в сравниваемых группах БК в зависимости от вида терапии (n=17)

Показатели	ИНФЛ (n=7)		МСК (n=5)		СТ (n=5)	
	на фоне лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Индекс Беста (баллы)	318,8±47,4	298,1±42,7	300,0±15,3	142,8±23,8**	315,4±25,6	160,6±19,5**
Лихорадка (оС)	37,5±0,05	37,7±0,2*	37,3±0,05	36,7±0,2**	38,2±0,7	36,5±0,1**
Частота стула (р/сут)	5,8±2,5	4,6±1,1	4,6±1,2	2,8±0,7*	3,6±1,3	1,8±0,5*
СКП (мкг/г)	44,0±10,0	64,2±18,7*	110,9±39,3	41,1±18,6**	141,5±42,4	46,4±1,8**
СРБ (мг/л)	22,2±12,9	39,1±13,2*	9,9±5,0	6,5±3,9	41,5±14,8	6,4±2,1**
Лейкоциты (тыс)	8,9±1,0	9,0±1,2	10,1±3,0	7,5±1,4	13,6±1,5	11,4±1,0*
СОЭ (мм/ч)	20,5±5,1	32,8±11,0*	11,6±5,4	10,8±4,3	37,4±12,3	18,4±5,8**

Примечание:
*p<0,01; **p<0,001

Как видно из табл. 4, после трансплантации МСК при БК отмечается статистически значимое уменьшение (p<0,001) концентрации СКП по мере снижения степени тяжести клинических симптомов заболевания. Также снижение концентрации СКП сопровождалось клиническим улучшением течения БК: уменьшением болей в животе, урежением частоты стула с 4,6±1,2 до 2,8±0,7 раз/сутки (p<0,02) и снижением температуры тела с 37,3±0,05 до 36,7±0,2 °С (p<0,001). Однако уменьшение активности воспалительного процесса не носило достоверного характера: снижение СРБ с 9,9±5,0 до 6,5±3,9 мг/л (p=0,265), уменьшение лейкоцитоза с 10,1±3,0 до 7,5±1,4 мг/л (p=0,117), снижение СОЭ с 11,6±5,4 до 10,8±4,3 мм/ч (p=0,802).

В группе больных БК, получавших СТ, после проводимой терапии снижение уровня СКП сопровождалось достоверным уменьшением индекса Беста: с 315,4±25,6 до 160,6±19,5 баллов (p<0,001). Данное снижение сопровождалось клиническим улучшением БК: уменьшением болей в животе и снижением частоты стула с 3,6±1,3 до 1,8±0,5 р/сутки (p<0,02), а также достоверным уменьшением

активности воспалительного процесса: СРБ, лейкоцитоз и СОЭ (p<0,02, p<0,001).

В группе больных БК, получавших ИНФЛ, несмотря на достоверное повышение уровня СКП (p<0,02) отмечалось уменьшение индекса Беста с 318,8±47,4 до 298,1±42,7 баллов и урежение частоты стула с 5,8±2,5 до 4,6±1,1 раз/сутки, однако они были статистически недостоверными (p=0,407 и p=0,260 соответственно). Кроме того, у 2 больных после очередной инфузии ИНФЛ отмечалось повышение температуры тела с 37,5±0,05 до 37,7±0,2 °С (p<0,02). Показатели острой фазы воспаления, выявили достоверное увеличение концентрации СРБ и СОЭ: с 22,2±12,9 до 39,1±13,2 мг/л и с 20,5±5,1 до 32,8±11,0 мм/ч соответственно (p<0,03 и p<0,02). Что касается повышения уровня количества лейкоцитов с 8,9±1,0 до 9,0±1,2 тыс, то эти изменения оказались статистически незначимыми (p=0,860). Динамика СКП, индекс Беста, лихорадка, частота стула и показателей острой фазы воспаления на фоне проводимой противовоспалительной терапии БК представлена в таблице 4.

Заключение

Таким образом, полученные результаты показали, что уровень сывороточного кальпротектина находится в прямой зависимости от степени тяжести рецидива ВЗК. У 40,8% больных с рецидивом ВЗК установлено увеличение концентрации кальпротектина в сыворотке крови. Повышение содержания уровня СКП у больных ВЗК тесно связано с выраженностью острофазового периода и сочетается с ухудшением клинической и эндоскопической активностью ВЗК. Тест с СКП является

высококочувствительным методом для оценки степени активности воспалительного процесса у больных ВЗК.

Также анализ динамики уровней СКП позволяет оценить как активность воспалительного процесса, так и эффективность проводимой терапии, в частности, при системной иммуносупрессивной терапии МСК и стандартной терапии в большей степени снижаются уровни СКП, чем при селективной иммуносупрессивной терапии ИНФЛ у больных ВЗК.

Литература

1. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigations of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2001; 7: 460–5.
2. Fagerhol MK, Anderson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. Calprotectin (the LI leukocyte protein). In: Smith, VL DJ, ed. Stimulus Response Coupling: the Role of Intracellular Calcium-Binding Proteins. CRC Press, 1990: 187–210.
3. Bjerke K, et al. Distribution of macrophages and granulocytes expressing LI protein (calprotectin) in human Peyer's patches compared with normal ileal lamina propria and mesenteric lymph nodes. Gut. 1993; 34:1357–1363.
4. Fagerhol MK, Dale I, Anderson I. Release and quantification of leukocyte derived protein (LI). Scand J Haematol 1980; 24: 393–8.
5. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin. J Clin Pathol 1997; 50: 113–23.
6. Dale I, Fagerhol M. K., Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the LI antigen. Eur J Biochem 1983; 15 (134): 1–6.
7. Roseth A. G., Fagerhol M. K., Aadland E., Schjonsby H. Assessment of the neutrophil domination protein

- calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gasstroenterol* 1992; 27: 793–8.
8. *Fagerhol M. K., Nielsen H. G., Vetlesen A. et al.* Increase in plasma calprotectin during long distance running. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 211–20
 9. *Berntzen H. B., Munthe E., Fagerhol M. K.* A longitudinal study of the leukocyte protein L1 as an indicator of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1416–20.
 10. *Berntzen H. B., Fagerhol M. K., Ostensen M. et al.* The L1 protein as a new indicator of inflammatory activity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 133–8.
 11. *Brun J. G., Haga H. J., Boe E. et al.* Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol* 1992; 19: 859–62.
 12. *Brun J. G., Jonsson R., Haga H. J.* Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 733–7.
 13. *Frosch M., Vogl T., Seeliger S et al.* Expression of myeloid related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2003; 48: 2622–6.
 14. *Jung S. Y., Park Y. B., Ha Y. J. et al.* Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 2010; 37: 1029–34.
 15. *Roseth A. G., Schmidt P. N., Fagerhol M. K.* Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gasstroenterol* 1999; 34: 50–4.
 16. *Lugering N., Stoll R., Kucharzik T. et al.* Immunohistochemical distribution and serum levels of the Ca (2+) -binding proteins MRP8, MRP14 and their heterodimeric form MRP8/14 in Crohns disease. *Digestion* 1995; 56: 406–14.
 17. *Berntzen H. B., Olmez U., Fagerhol M. K., Munthe E.* The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 74–82.
 18. *Uchida T., Fukawa A., Uchida M. et al.* Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteome* 2002; 1: 495–9.
 19. *Tacheci I., Kopacova M., Rejchrt S., Bures J.* Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2010; 53: 3–11.
 20. *Каратаева А. Е., Насонов Е. Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ* 2006; 25: 1769–77.
 21. *Чичасова Н. В.* Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике. *РМЖ* 2006; 25: 179.
 22. *Tibble J. A., Sigthorsson G., Foster R. et al.* High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999; 45: 362–6.
 23. *Thornjopleitsson B., Theodors A., Bjarnason I.* The effect of diclofenac on the small intestine studied by wireless endoscopy. *Laeknabladid* 2004; 90: 689–93.
 24. *Montalto M., Curigliano V., Santoro L. et al.* Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. *Eur J Gasstroenterol Hepatol* 2006; 18: 965–7.
 25. *Montalto M., Gallo A., Ianiro G.* Can chronic gastritis cause an increase in faecal calprotectin concentrations? *World J Gasstroenterol* 2010; 16: 3406–10).
 26. *Roseth A. G., Fagerhol M. K., Aadland E., Schjonsby H.* Assessment of the neutrophil domination protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gasstroenterol* 1992; 27: 793–8.
 27. *Lonnkvist M. H., Theodorsson E., Holst M., Ljung T., Hellstrom P. M.* Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in Crohns disease during infliximab therapy. *Scand Journal of Gastroenterol.* 2010; Early Online 1–8.