

ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН И ГИДРО-МРТ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА

О.Б. Щукина¹, В.Ю. Собко²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Консультативно-диагностический центр с поликлиникой
Управления делами Президента РФ, Санкт-Петербург, Россия

FECAL CALPROTECTIN AND HYDRO-MRT IN ACTIVITY ASSESSMENT OF CROHN'S DISEASE

O.B. Shchukina¹, V.Yu. Sobko²

¹North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²«Consultative-diagnostic center with the polyclinic» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

© О.Б. Щукина, В.Ю. Собко, 2013 г.

Болезнь Крона – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся прогрессирующим течением. Гидро-МРТ – относительно новая методика визуализации, которая предусматривает заполнение тонкой кишки контрастом, применяемым внутрь. Гидро-МРТ позволяет с большой точностью оценить степень и тяжесть поражения тонкой кишки при болезни Крона. Данный метод позволяет получить представление о протяженности поражения, наличии экстрамуральных проявлений при пенетрирующей форме заболевания, а также о степени активности воспалительных изменений. Фекальный кальпротектин является надежным неинвазивным суррогатным маркером воспаления слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника. В данной статье впервые представлена корреляция между наиболее значимыми МРТ-признаками визуализации поражения кишечника и концентрацией фекального кальпротектина у 37 пациентов с болезнью Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, гидро-МРТ, фекальный кальпротектин.

Crohn's disease is a chronic autoimmune inflammatory bowel disease, which is characterized by a progressive course. Hydro-MRT is a relatively new imaging modality that involves small bowel distention with orally administered contrast. Hydro-MRT is a useful means of assessing extent and severity of small bowel in Crohn's disease. This method of investigation makes it possible to get an understanding of the extent of lesion, the presence of extramural manifestations in penetrating form of the disease, as well as the degree of activity of intestinal inflammation. Fecal calprotectin is a reliable noninvasive surrogate marker of mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. In this article first time presented the correlation between the most significant MR imaging features of intestinal lesions and fecal calprotectin concentration in 37 patients with Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, hydro-MRT, fecal calprotectin.

Введение

Современное представление о болезни Крона складывается из понимания того, что это на сегодняшний день медикаментозно и хирургически неизлечимое заболевание, характер течения которого достаточно агрессивен и отличается тенденцией к прогрессированию, развитию тяжелых осложнений, высоким риском необходимости в повторных резекциях кишечника и, следовательно, инвалидизации. Адекватная оценка ремиссии болезни Крона необходима для верификации ответа (или его отсутствия) на проводимую базисную терапию, решения вопроса о

назначении более мощных (и нередко более дорогостоящих) лекарственных препаратов. Таким образом, чрезвычайно важной является своевременная констатация факта прогрессирования болезни, что служит основанием для переключения терапии, а также принятия решения о возможном хирургическом лечении заболевания.

Безусловно, эндоскопическое исследование является «золотым стандартом» в оценке поражения слизистой оболочки кишечника. Однако в ряде случаев не всегда возможен осмотр тонкой кишки проксимальнее терминального отдела и дистальнее двенадцатиперстной кишки.

Кроме того, эндоскопия не позволяет выявить экстрамуральные пенетрирующие осложнения болезни Крона – свищи, абсцессы, воспалительные инфильтраты.

Учитывая высокую чувствительность специфичность в диагностике поражений кишечника при болезни Крона [1], а также возможность верификации экстрамуральных поражений [2], магнитно-резонансная энтерография (гидро-МРТ) может рассматриваться в качестве метода первой линии в диагностике поражений тонкой кишки у пациентов с болезнью Крона.

Фекальный кальпротектин (ФК) ELISA – надежный неинвазивный маркер воспаления слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [3–5]. Отсутствуют данные о возможной корреляции между концентрацией ФК и находками на гидро-МРТ у пациентов с болезнью Крона.

Цель исследования: изучить корреляцию между концентрацией фекального кальпротектина с МРТ-признаками поражения кишечника при болезни Крона.

Материалы и методы

Из проспективно поддерживаемой базы данных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ($n = 525$) в «Городском Центре диагностики и лечения ВЗК» мы идентифицировали 37 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Крона, которым было проведено исследование гидро-МРТ в период с 2009 по 2011 гг. Обследуемый контингент состоял из 18 женщин и 19 мужчин в возрасте от 20 до 62 лет, (средний возраст 36 лет).

Диагноз болезнь Крона основывался на стандартных критериях – при сочетании данных анамнеза, рентгенологических, эндоскопических и гистологических исследований [6]. Локализация болезни Крона была определена согласно Монреальской классификации [7].

Подготовка к гидро-МРТ заключалась в прекращении приема пищи за 12 часов до начала исследования. За 60 минут пациент принимал внутрь 1000 мл контрастного вещества (маннитол). Все исследования выполняли на МРТ-томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т, с использованием двух 4-канальных градиентных катушек для исследования брюшной полости и полости малого таза. Протокол исследования включал true-FISP (fast imaging with steady-state precession) импульсную последовательность (угол наклона = 45° , TR – 3 мс, TE – 4 мс, толщина среза – 6 мм в аксиальной плоскости и

8 мм в корональной плоскости). Выполнялись две последовательности по 30 срезов. Эффективная матрица составляла 156×256 мм.

Оценивали не менее 3 петель подвздошной кишки, включая терминальный отдел. T2 HASTE (half-Fourier acquired single-shot turbo spin echo) импульсную последовательность (TR – 120 мс, толщина среза 6 мм, поле исследования составляло 400 мм, матрица 256×256 мм). Кроме того, использовали 3D импульсную последовательность (TR – 3 мс, толщина среза 3 мм, матрица 125×125 мм). Время сканирования – 20 с. Для внутривенного контрастирования применяли контрастный препарат в дозе 0,2 мл/кг.

Интерпретация полученных изображений осуществлялась на специализированных рабочих станциях. Терминальный отдел определяли как дистальный отдел подвздошной кишки на протяжении 20 см от баугиниевой заслонки. Проксимальные отделы расценивали как тонкую кишку, дистальные – как толстую кишку. Оценивали толщину стенки подвздошной кишки. Толщину стенки кишки менее 4 мм считали нормальной (неизменной). Если толщина стенки кишки превышала 4 мм, кишку считали пораженной. При наличии стеноза, его степень определяли как легкую при сужении просвета кишки до 40%; как среднюю – при сужении просвета кишки от 40% до 70% и как тяжелую – при сужении просвета более 70%. Усиление интенсивности сигнала от стенки тонкой кишки при введении парамагнетика оценивали визуально в сравнении с рядом расположенными неизменными петлями тонкой и толстой кишки. При вовлечении в процесс брыжейки тонкой кишки оценивали лимфатические узлы (лимфатический узел считали увеличенным, если его диаметр превышал 1,0 см).

В течение 14 дней до выполнения гидро-МРТ количественно измеряли концентрацию фекального кальпротектина с использованием иммуноферментного метода ELISA (набор ЕК-CAL) [8]. Верхняя граница нормального диапазона концентрации ФК составляла 50 мкг/г, что свидетельствовало об отсутствии нейтрофильного интестинального воспаления. Сомнительным считали результат от 50 до 100 мкг/г. Концентрация ФК, превышавшая 100 мкг/г, соответствовала нейтрофильному воспалению в стенке кишечника.

Статистический анализ проводили с использованием пакета «Медицинская статистика». Коэффициент корреляции Спирмена был использован для оценки корреляции.

Результаты и их обсуждение

Согласно Монреальской классификации, поражение верхнего отдела ЖКТ (L_{IV}) наблюдалось у трех из 37 пациентов с болезнью Крона, терминальный илеит (L_I) имел место у 20 больных, локализация болезни Крона в толстой кишке (L_{II}) – у 4, у 10 пациентов был илеоколит (L_{III}). Воспалительная (непенетрирующая, нестриктурирующая) форма болезни Крона наблюдалась у 18 больных, стриктурирующая и пенетрирующая – у 14 и 15, соответственно. Концентрация ФК не зависела от локализации и формы болезни Крона (диапазон 87–1378 мкг/г).

У 7 из 37 пациентов наблюдалась неравномерность слизистой оболочки на гидро-МРТ (рис. 1). Средняя концентрация ФК была значительно выше у больных с нерегулярной слизистой оболочкой на гидро-МРТ, по сравнению с теми, у кого отсутствовали изменения слизистой (640,13 мкг/г против 278,7 мкг/г, $p = 0,018$). Только у шести пациентов из 37 было низкое усиление сигнала от слизистой оболочки кишечника на гидро-МРТ и у 7 из 37 отсутствовало какое-либо усиление сигнала от стенки кишечника (рис. 2). Без усиления интенсивности сигнала на гидро-МРТ средняя

концентрация ФК была 275,17 мкг/г, при умеренном усилении – 467,23 мкг/г и при значительном усилении средняя концентрация ФК составила 746,11 мкг/г ($p < 0,01$).

Степень утолщения стенки кишечника (мм) на гидро-МРТ была связана с концентрацией ФК. У больных с толщиной стенки кишечника менее 10 мм средняя концентрация ФК была 317,85 мкг/г (рис. 3), при её толщине более 10 мм средний уровень ФК был 793,42 мкг/г (рис. 4) ($p = 0,008$).

В оценке поражения тонкой кишки возрастает роль методик магнитно-резонансной и компьютерной томографии, оптимизированных для отображения кишечника. Несколько исследований показали их преимущество в сравнении с традиционным исследованием с помощью рентгеноскопии с барием [9]. Кроме того, с ростом понимания риска радиационного воздействия повышается интерес к исследованиям, позволяющим уменьшить или полностью устранить лучевую нагрузку [10]. Это особенно важно для больных с хроническими заболеваниями, такими, например, как болезнь Крона, при которой может потребоваться многократное обследование пациента на протяжении всей его жизни.

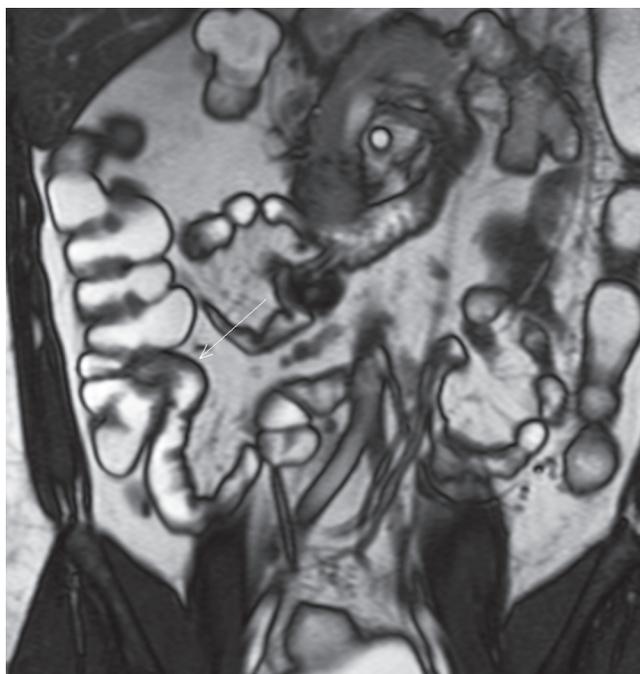


Рис. 1. Импульсная последовательность true-FISP.

Выявляется неровность внутреннего контура терминального отдела подвздошной кишки за счет неравномерного утолщения слизистой оболочки в дистальной части и в области баугиниевой заслонки (стрелка)

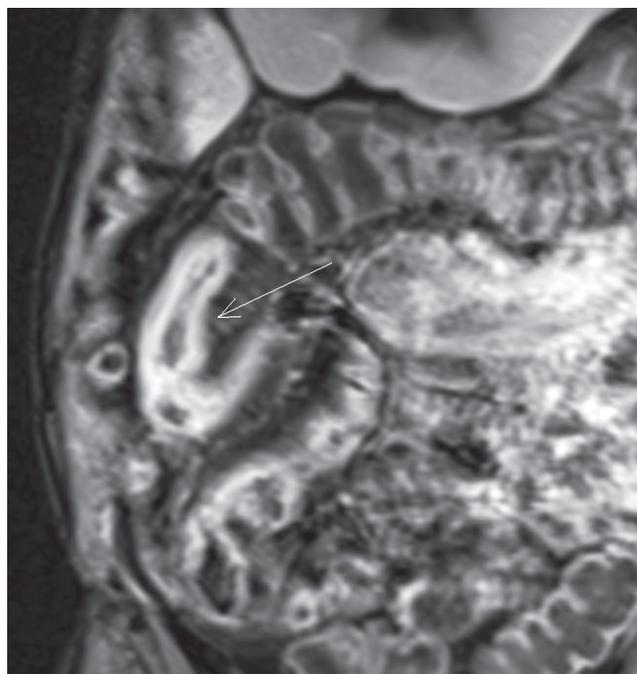


Рис. 2. Импульсная последовательность true-FISP.

Отсутствие изменений со стороны тонкой и толстой кишки. Внутренний и наружный контуры кишки четкие и ровные. Толщина стенки тонкой кишки в терминальном отделе не превышает 4 мм (стрелка)

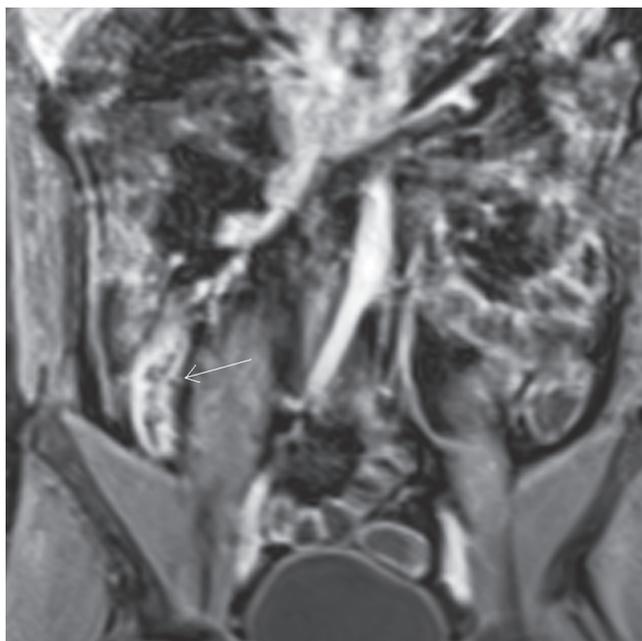


Рис. 3. T1-импульсная последовательность с внутривенным введением парамагнетика. Поражение терминального отдела подвздошной кишки при болезни Крона на протяжении 12 см до места впадения. Стенка кишки неравномерно утолщена до 6 мм. Внутренний и наружный контуры стенки неровные. Усилена интенсивность сигнала от стенки кишки по сравнению с рядом расположенными петлями

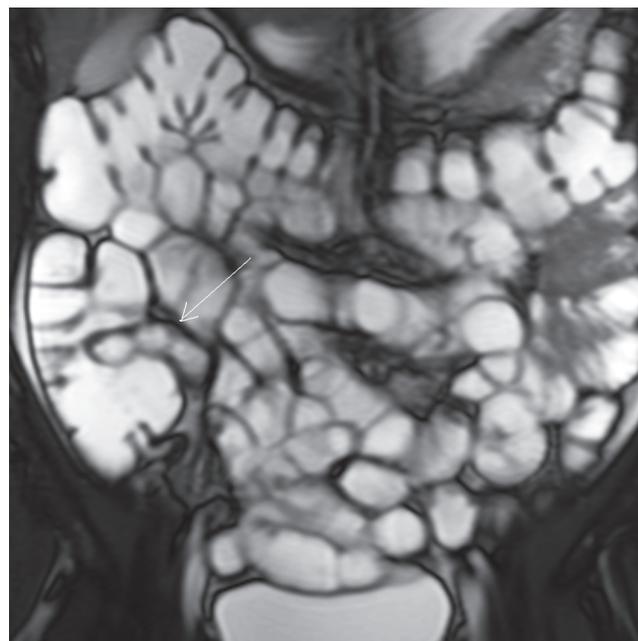


Рис. 4. T1-импульсная последовательность с внутривенным введением парамагнетика. Трансмуральное поражение четырех петель подвздошной кишки, расположенных в правой половине брюшной полости, при тяжелой форме болезни Крона на протяжении не менее 35 см. Толщина стенки кишки превышает 10 мм. Наружный контур нечеткий за счет изменений в прилежащих отделах брыжейки. Выраженное усиление интенсивности сигнала от всех слоев стенки пораженных петель подвздошной кишки (стрелка)

Недавний анализ показал, что пациенты с болезнью Крона могут быть подвергнуты воздействию более высоких доз облучения, например, с началом диагностических исследований уже в раннем возрасте, при поражении верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, пенетрирующей и стриктурирующей формами болезни Крона, потребности в оценке ответа на биологическую терапию или при повторных оперативных вмешательствах [11]. Кроме того, гидроМРТ отвечает требованиям последовательной и длительной визуализации моторики желудочно-кишечного тракта [12]. Таким образом, благодаря высокой контрастности мягких тканей, возможности обработки изображений в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, новым сверхбыстрым импульсным последовательностям с задержкой дыхания, отсутствию ионизирующего излучения и наличию разнообразных пероральных контрастных препаратов, гидроМРТ может являться приоритетным методом в оценке поражения тонкой кишки.

Недавний метаанализ оценил точность МРТ в оценке (стадировании) болезни Крона. Призна-

ки МРТ, используемые с этой целью: толщина стенки кишки, усиление интенсивности сигнала от стенки на T1 импульсных последовательностях, расслоение пораженной стенки кишки, выявляемое при внутривенном введении парамагнетика на T1 импульсных последовательностях (слоистость и утолщение стенки кишки при ее трансмуральном поражении) и абдоминальные абсцессы [13]. Верхний предел толщины стенки кишки большинством специалистов по МРТ-диагностике оценивался как 3 мм (от 2,5 до 5 мм) [14]. В нашем исследовании верхняя граница нормальной толщины стенки кишки была 4 мм. Практически все исследователи оценивали усиление интенсивности сигнала от стенки кишки после внутривенного введения контраста в качестве маркера активности болезни Крона. [14]. В связи с трансмуральным характером интестинального поражения при болезни Крона нам представлялось важным провести сравнительную оценку утолщения стенки кишки, а также усиления интенсивности сигнала от ее стенки на МРТ и уровня концентрации ФК (маркера нейтрофильного воспаления слизистой оболочки).

В идеале маркер воспалительных заболеваний кишечника должен быть простым и быстрым в исполнении, неинвазивным или минимально инвазивным, дешевым и надежным (воспроизводимым), иметь достаточную чувствительность и специфичность, быть способным оценить активность болезни, эффект от проводимой терапии, быть предиктором рецидива болезни, иметь прогностическое значение прогрессирования болезни. ФК не является строго специфичным. Причинами его повышения могут быть кишечные инфекции, опухоли, ишемия, полипы ЖКТ, НПВП-энтеропатия, пожилой возраст и другие состояния, которые приводят к повышению проницаемости кишечной стенки. Однако в целом ряде исследований было показано, что ФК коррелирует с лабораторными маркерами активности воспалительных заболеваний кишечника, с эндоскопической и гистологической активностью язвенного колита и болезни Крона.

Значение кальпротектина более 70 мкг/г имело лучшую результирующую точность для обнаружения эндоскопически активной болезни Крона (87%), чем повышение уровня С-реактивного белка, лейкоцитоза и индекса Беста (66%, 54% и 40%, соответственно) [15]. В нашем исследовании концентрация ФК четко коррелировала с тяжестью поражения кишечника и степенью активности интестинального воспаления на гидро-МРТ у пациентов с болезнью Крона.

Заключение

Гидро-МРТ позволяет оценить тяжесть и степень активности воспаления пораженного сегмента кишечника при болезни Крона. Уточнение характера интестинального поражения предполагает возможность объективно судить о прогрессировании болезни от воспалительной до стриктурирующей или пенетрирующей формы. Концентрация ФК может служить неинвазивным маркером активности интестинального воспаления, делая реальным более динамичное наблюдение за пациентами с болезнью Крона. Уровень ФК коррелирует не только с эндоскопической и гистологической активностью воспаления слизистой оболочки пораженных сегментов кишечника, достигаемых для эндоскопического исследования, но и с тяжестью интестинального поражения на гидро-МРТ, что позволяет контролировать активность воспаления слизистой оболочки тонкой кишки.

Литература

1. *Masselli, G.* Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis / G. Masselli [et. al.] // *Eur. Radiol.* 2006/ – № 16 (12). – P. 2817–2827.
2. *Herrmann, K.A.* Internal fistulas in Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis / K.A. Herrmann [et. al.] // *Abdom. Imaging* . – 2006. – № 31(6). – P. 675–687.
3. *Sipponen, T.* Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings / T. Sipponen [et. al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – № 14. – P. 40–46.
4. *Konikoff, M.R.* Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease / M.R. Konikoff [et. al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – № 12. – P. 524–533.
5. *Langhorst, J.* Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices / J. Langhorst [et. al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – № 103. – P. 162–169.
6. *Assche, G.V.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G.V. Assche [et. al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010. – № 4. – P. 7–27.
7. *Satsangi, J.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications / J. Satsangi [et. al.] // *Am. J. Gut.* – 2006. – № 55. – P. 749–753.
8. *Roseth, A.G.* Assessment of the neutrophil dominating calprotectin in feces. A methodologic study / A.G. Roseth [et. al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – № 27. – P. 793–798.
9. *Собко, В.Ю.* Гидро-МРТ в диагностике патологии тонкой кишки / В.Ю. Собко [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2009. – № 2. – С. 143–145.
10. *Brenner D.J.* Computed tomography – an increasing source of radiation exposure / D.J. Brenner [et. al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – № 357. – P. 2277–2284.
11. *Desmond, A.N.* Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation / A.N. Desmond [et. al.] // *Gut.* – 2008. – № 57. – P. 1524–1529.

12. *Froehlich, J.M.* Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging / J.M. Froehlich [et. al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2005. – № 21. – P. 370–375

13. *Horsthuis, K.* Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review / K. Horsthuis [et. al.] // Eur Radiol. – 2009. – № 33(4). – P. 1221–1228.

14. *Ziecha, M.L.W.* Grading luminal Crohn's disease: Which MRI features are considered as important? / M.L.W. Ziecha [et. al.] // European Journal of Radiology. – 81 (2012) e467–e472.

15. *Sipponen, T.* Fecal Calprotectin, Lactoferrin, and Endoscopic Disease Activity in Monitoring Anti-TNF-alpha Therapy for Crohn's Disease / T. Sipponen [et. al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – № 14. – P. 40–46.

О.Б. Щукина

Тел.: 8-911-293-56-46

e-mail: burtao@gmail.com