

О.Ф. Татьянанина, А.С. Потапов, Л.С. Намазова, Е.Г. Цимбалова, А.Г. Кучеренко, М.М. Лохматов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей

АВТОРАМИ ИЗУЧЕНЫ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА) У ДЕТЕЙ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА ПОВЫШАЕТСЯ, КОРРЕЛИРУЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ БОЛЕЗНИ, А ТАКЖЕ С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА. ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН МОЖЕТ СЛУЖИТЬ НАДЕЖНЫМ МАРКЕРОМ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, БОЛЕЗНЬ КРОНА, ДИАГНОСТИКА, ДЕТИ.

46

Контактная информация:

Татьянина Ольга Федоровна,
аспирант отделения гастроэнтерологии
с гепатологической группой
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-15-82
Статья поступила 12.12.2007 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хронические рецидивирующие воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящие к необратимому нарушению его структуры и функции [1]. В настоящее время диагностика и лечение ВЗК являются одной из наиболее сложных областей в детской гастроэнтерологии [2].

Распространенность ВЗК в разных регионах имеет широкий диапазон. По данным разных авторов, частота НЯК составляет 30–240 случаев, а БК — 10–150 случаев на 100 тыс. населения. В последнее время отмечается рост заболеваемости НЯК и БК и «омоложение» этой патологии [3]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 20–40 лет, однако заболевание наблюдается как среди младенцев, так и у лиц пожилого возраста. Распространенность ВЗК в России точно не известна. Эпидемиологические исследования, проведенные в Московской области, свидетельствуют о преобладании тяжелых форм ВЗК с высокой летальностью (в 3 раза выше, чем в большинстве стран). Неблагополучная эпидемиологическая картина во многом связана с поздней диагностикой заболеваний [4].

Действительно, ВЗК до настоящего времени остаются крайне трудными для диагностики. Решающую роль в постановке диагноза НЯК и БК играют различные, в основном, инвазивные инструментальные методы исследования (см. стр. 39–45). Инвазивный характер данных методов является препятствием для проведения диагностических процедур всякий раз, когда это требуется для оценки активности заболевания. В последние годы остро

O.F. Tatianina, A.S. Potapov, L.S. Namazova,
Ye.G. Tsimbalova, A.G. Kucherenko, M.M. Lokhmatov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Faecal Calprotectin
in noninvasive diagnostics
of the inflammatory enteric
diseases among children**

THE AUTHORS STUDIED THE OPPORTUNITIES TO DEFINE THE LEVEL OF FAECAL CALPROTECTIN IN DIAGNOSTICS OF THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES (GROHN'S DISEASE AND COLITIS GRAVIS) AMONG CHILDREN. IT WAS ESTABLISHED THAT CHILDREN, SUFFERING FROM THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES, THE CONCENTRATION OF FAECAL CALPROTECTIN INCREASES, THUS, CORRELATING WITH THE CLINICAL AND ENDOSCOPIC ACTIVITY OF THE DISEASE, AS WELL AS WITH THE SPREAD OF THE INTESTINAL IMPAIRMENT. FAECAL CALPROTECTIN MAY BE A RELIABLE MARKER OF THE INFLAMMATION ACTIVITY IN THE EVENT OF GROHN'S DISEASE AND COLITIS GRAVIS.

KEY WORDS: FAECAL CALPROTECTIN, INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES, COLITIS GRAVIS, GROHN'S DISEASE, DIAGNOSTICS, CHILDREN.

встала проблема поиска качественного, неинвазивного и недорогого маркера активности кишечного воспаления, который можно было бы использовать в повседневной клинической практике, что особенно актуально для педиатрии.

С 1992 г. предлагается использовать в качестве подобного маркера фекальный кальпротектин (ФК) [5]. Кальпротектин — белок, принадлежащий к группе кальций-связанных протеинов, который состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей, с общей молекулярной массой 36,5 кДа [6, 7]. В большом количестве ФК содержится в нейтрофилах и составляет до 60% белка цитоплазмы и 5% общего количества белка нейтрофила. Увеличение уровня ФК, отмеченное при ВЗК, является прежде всего результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишки [8].

В 2002 г. Fagerberg и соавт. провели исследование для определения референтных уровней ФК у 117 здоровых детей в возрасте 4–17 лет [9]. Было установлено, что медиана концентрации ФК составляет 14 мкг/г. В многочисленных зарубежных работах исследована роль ФК у детей с ВЗК [10–14]. Медианы концентраций кальпротектина варьировали и составляли от 58 до 340 мкг/г, кроме того, отмечено, что у детей первого года жизни концентрация кальпротектина по сравнению со здоровыми детьми более старшего возраста или взрослыми была увеличена более чем в 10 раз [13, 15]. *В России до настоящего времени не проводили ни одного исследования, посвященного изучению роли ФК в диагностике ВЗК у детей.

Цель исследования — изучить значение определения фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 ребенка с ВЗК в возрасте от 2,1 до 17,6 года, в том числе 42 ребенка с НЯК и 20 детей с БК. Референтную группу составили 11 практически здоровых детей.

Диагнозы НЯК и БК были поставлены на основании данных клинко-лабораторных, иммунологических, эндоскопических и морфологических методов исследования. Для определения клинической активности НЯК у детей использовали балльную шкалу Rachmilewitz [16], которая учитывает частоту стула и выраженность гемоколита в течение недели, общее состояние пациента, интенсивность абдоминального болевого синдрома, наличие или отсутствие лихорадки, внекишечных проявлений, а также лабораторные показатели — уровень гемоглобина и СОЭ. Каждый критерий оценивали в баллах. Сумма баллов 0–4 соответствовала ремиссии заболевания, 5–10 — низкой, 11–15 — средней, более 16 баллов — высокой степени активности НЯК.

Клиническую активность БК определяли с помощью педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) [17]. Педиатрический индекс оценивает интенсивность болей в животе, частоту, консистенцию стула, выраженность гемоколита, самочувствие пациента, отставание в физическом развитии (масса тела, рост), болезненность при пальпации живота, наличие или отсутствие параректальных проявлений (фистула, абсцесс), наличие внекишечных проявлений, а также данные лабораторных исследований — гематокрит, СОЭ, содержание альбумина в крови. Минимальная сумма баллов — 0 баллов, максимальная — 100 баллов. Чем больше сумма баллов, тем выше активность БК.

Колоноскопия с биопсией из всех отделов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки (лестничная биопсия) была проведена всем детям с НЯК и БК. Оценку эндоскопической активности НЯК проводили с использованием эндоскопического индекса Rachmilewitz, который учитывает наличие грануляций слизистой оболочки кишки, характер сосудистого рисунка, наличие контактной или спонтанной кровоточивости, наличие или отсутствие язв, эрозий, а также наложений слизи, фибрина и гноя на поверхности слизистой оболочки кишки. Оценку проводили по максимально измененному сегменту кишки, без учета протяженности поражения: 0 баллов — эндоскопическая ремиссия, 1–4 балла — низкая, 5–8 баллов — умеренная, 9 баллов и более — высокая эндоскопическая активность. Оценку эндоскопической активности БК проводили с помощью Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD). При этом учитывали протяженность поражения, наличие и выраженность язвенных дефектов, наличие стенозов и проходимость кишечника. Каждый пункт предусматривал оценку от 0 до 3 баллов.

ФК определяли в образцах кала, взятых во время одной дефекации с последующим проведением процедуры иммуноферментного анализа. Использовали стандартные наборы фирмы Buchlmann (Швейцария). Собранные образцы кала могли храниться охлажденными при температуре 2–8°C до 6 дней. Замораживание образцов не проводилось, так как оно может привести к завышенным значениям концентрации ФК. Преаналитический этап заключался в предварительной процедуре экстракции образцов кала. В пустую взвешенную полипропиленовую пробирку помещали 50–100 мг образца кала и 2,5–5,0 мл буферного раствора для экстракции (1 объем кала к 49 объемам буферного раствора). Смесь в течение 30 мин энергично встряхивали на вортексе на самой высокой скорости для получения гомогената кала. 1,5 мл гомогената переносили в чистую пробирку для последующего центрифугирования в течение 5 мин при 10 000 об/мин. Полученный супернатант помещали в чистую пробирку и хранили при $t \leq -20^\circ\text{C}$. Стабильность экстрактов сохраняется в течение 4 мес.

Дальнейшее тестирование проводили с помощью иммуноферментного метода (ELISA), позволяющего определить антиген кальпротектина с помощью моноклональных антител. Моноклональные «захватывающие» антитела, высокоспецифичные к гетеродимерам и полимерным комплексам кальпротектина, сорбированы в лунках микропланшета. После этапа промывки «детектирующие» антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, выявляют молекулы кальпротектина, связанные с моноклональными антителами, сорбированными в лунках микропланшета. После второй инкубации и последующего за ней этапа промывки добавляют раствор субстрата, содержащий тетраметилбензидин с образованием голубого окрашивания. Развитие окраски останавливается добавлением стоп-раствора (голубое окрашивание сменяется желтым). Интенсивность абсорбции измерялась при помощи микропланшетного фотометра при длине волны 450 нм. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации кальпротектина. Расчет результатов производили с помощью калибровочной кривой.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для непрерывных нормально распределенных переменных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Оценка

* Подробно эта информация представлена на стр. 39–45.

значимости различий средних осуществлялась с использованием *t*-критерия. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и модифицированный *t*-критерий с поправкой Бонферрони. Для определения связи признаков использовали параметрические [коэффициент линейной корреляции Пирсона (*r*)] и непараметрические [коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r_s*)] критерии. Связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивалась как слабая, 0,5–0,7 — как умеренная, более 0,7 — как сильная. Статистически значимыми считали различия при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст детей с ВЗК составил $11,4 \pm 0,7$ года (с НЯК — $10,6 \pm 0,9$ года, с БК — $12,9 \pm 0,8$ года). Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1. Из обследованных детей с ВЗК большую часть составили мальчики (58%). Пациенты мужского пола преобладали в группе детей 2–6 лет (13 мальчиков по сравнению с 2 девочками), среди детей 7–11 лет мальчиков было в 1,5 раза больше, чем девочек, а среди старших детей 12–17,5 лет мальчиков и девочек было поровну.

При проведении корреляционного анализа выявлена слабая функциональная связь между возрастом детей и концентрацией ФК в образцах стула ($r_s = 0,3$; $p = 0,05$).

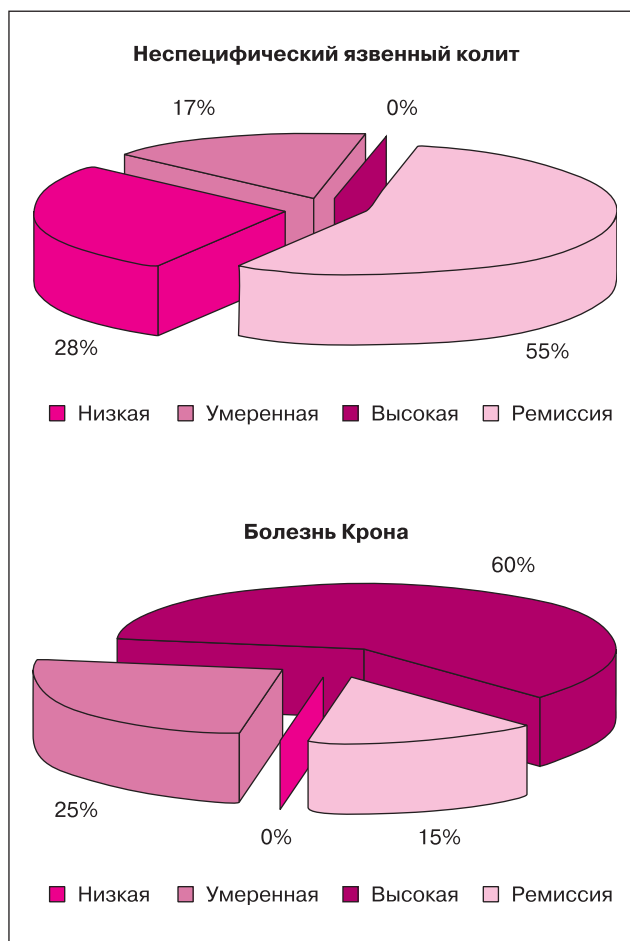
В группе детей с НЯК пациентов с высокой активностью заболевания не было, средняя степень активности выявлена у 7 детей, низкая активность — у 12. Ремиссия НЯК была констатирована у 23 детей. Высокая активность воспалительного процесса в группе детей с БК отмечена у 12 детей, средняя — у 5, низкая степень активности в этой группе не выявлена ни у одного ребенка. В стадии ремиссии болезни находились 3 пациента (рис. 1).

Среднее значение концентрации ФК в образцах стула у детей референтной группы составило $33,27 \pm 6,64$ мкг/г ($n = 10$), а у детей с ВЗК — $164,7 \pm 12,31$ мкг/г (то есть, в 4,95 раза выше по сравнению с контролем; $p < 0,001$). У детей с НЯК и БК средние концентрации ФК составили $151,1 \pm 14,5$ и $193,4 \pm 22,06$ мкг/г соответственно, что статистически значимо отличало их от контрольных значений ($p < 0,001$) (рис. 2).

Существенных различий концентраций ФК в образцах стула у детей с НЯК и БК не выявлено ($p = 0,108$). Высокий уровень ФК отмечен у 71% больных НЯК и у 75% пациентов с БК. Нормой считали значение концентрации ФК в интервале от 0 до 76,7 мкг/г ($M \pm 1,5\sigma$).

Тест на ФК был положительным у 49 пациентов с ВЗК, ложноотрицательным — у 13 больных. В контрольной группе из 11 человек у 10 условно здоровых детей проба оказалась отрицательной, у 1 ребенка — ложноположительной. Чувствительность ФК по отношению к ВЗК составила 79%, специфичность — 90,9%, эффективность — 80,8%, положительная прогностическая ценность — 98%, отрицательная — 43,4%. В качестве сравнения приведем результаты других исследователей. Так, по данным J.A. Tibble и соавт. чувствительность ФК в диагностике предстоящего обострения ВЗК составила 90%, специфичность — 83% [18], в

Рис. 1. Распределение детей по степеням клинической активности воспалительных заболеваний кишечника



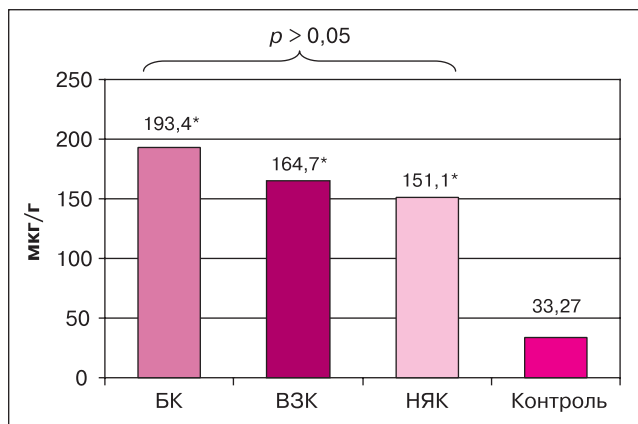
исследовании A. Carroccio и соавт. чувствительность достигла 100%, а специфичность — 95% [11]. Напротив, в работе Costa и соавт. специфичность для прогнозирования обострения при БК составила всего 43% [19].

С повышением клинической активности заболевания как у детей с НЯК, так и у пациентов с БК отмечалось увеличение уровня ФК (табл. 2).

При проведении множественных сравнений с использованием *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони выявлено статистически значимое повышение средних значений ФК в группах детей с ремиссией, низкой, умеренной степенями клинической активности НЯК, а также в группах с умеренной и высокой степенями PCDAI по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Значения ФК у детей с умеренной степенью активности воспалительного процесса в группе с НЯК и в группе с БК между собой значимо не отличались ($p > 0,1$). В группе детей с НЯК в периоде ремиссии содержание ФК в образцах стула было в 2,8 раза больше, чем в группе условно здоровых детей ($p < 0,05$), что свидетельствует об активности воспалительного процесса, сохраняющегося и в период

Таблица 1. Распределение детей с воспалительными заболеваниями кишечника по возрасту

	2–6 лет	7–11 лет	12–17,6 года
Неспецифический язвенный колит	14	4	24
Болезнь Крона	10	6	13
Всего	15 (24%)	10 (16%)	37 (60%)

Рис. 2. Концентрации фекального кальпротектина у детей с ВЗК

Примечание:

* — $p < 0,001$.

НЯК — неспецифический язвенный колит;

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника;

БК — болезнь Крона.

ремиссии. У пациентов с БК показатели ФК в стадии ремиссии достигали уровня референтных значений и значительно отличались от аналогичных показателей в период обострения ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что у всех детей с клинической ремиссией БК имела место и эндоскопическая ремиссия заболевания. В группе детей с ремиссией НЯК эндоскопическая ремиссия наблюдалась только в 4 (17%) случаях. Выявлена прямая связь средней силы между концентрацией ФК и клинической активностью заболевания при НЯК и БК ($r_s = 0,717$ и $p < 0,0001$; $r_s = 0,6$ и $p < 0,01$ соответственно), а также между клинической активностью при НЯК и БК и эндоскопической ак-

тивностью при этих болезнях ($r_s = 0,659$ и $p = 0,0001$; $r_s = 0,658$ и $p = 0,002$ соответственно). Полученные данные совпадают с результатами работ зарубежных ученых. В исследовании Roseth и соавт. [20] доказано, что уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной при эндоскопическом исследовании. Випп и соавт. (2001) повторили это исследование у детей с ВЗК и получили аналогичные результаты [10].

Колоноскопия с лестничной биопсией была проведена всем детям с НЯК и БК. Тотальное поражение толстой кишки (панколит) выявлено у 14 детей с НЯК, у 5 из них отмечался панколит с ретроградным илеитом. В группе детей с БК изолированного поражения толстой кишки не было, преобладало сочетанное поражение толстой и подвздошной кишки (илеоколит; 14 человек). При колоноскопии дистальные формы поражения толстой кишки (проктосигмоидит и проктит) в группе НЯК выявлены у 22 и 6 пациентов соответственно; среди больных с БК проктосигмоидит был отмечен у 3 детей. Среди пациентов с БК выявлены 3 ребенка с сочетанным поражением толстой кишки, подвздошной кишки и верхних отделов ЖКТ. Отмечено, что по мере роста количества пораженных сегментов кишечника (как при НЯК, так и при БК) концентрация ФК возрастает (табл. 3).

Максимальные значения ФК выявлены у детей с НЯК при сочетанном поражении толстой и терминального отдела подвздошной кишки ($252 \pm 25,3$ мкг/г), а также у детей с БК при сочетании поражения верхних отделов ЖКТ и илеоколита ($245,9 \pm 22,36$ мкг/г; статистически значимые различия уровня ФК в этих группах отсутствовали — $p > 0,1$). У детей с илеоколитом в группе пациентов с БК среднее значение ФК составило 211 ± 25 мкг/г и статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у больных с илеоколитом в группе НЯК. Статистически значимые

Таблица 2. Значения фекального кальпротектина у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от степени клинической активности ($M \pm m$)

Клиническая активность	Концентрация фекального кальпротектина в образцах стула, мкг/г			
	n	Неспецифический язвенный колит	n	Болезнь Крона
Ремиссия	23	$94,43 \pm 13,23^*$	3	$36,83 \pm 8,88$
Низкая	12	$193,14 \pm 24,02^*$	—	—
Умеренная	7	$253,17 \pm 26,85^*$	5	$208,6 \pm 34,42^*$
Высокая	—	—	12	$226,2 \pm 23,55^*$

Примечание:

* — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).**Таблица 3.** Концентрация фекального кальпротектина у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с различным объемом поражения кишечника ($M \pm m$)

Объем поражения	Концентрация фекального кальпротектина в образцах стула, мкг/г			
	n	Неспецифический язвенный колит	n	Болезнь Крона
Проктит	6	$57,6 \pm 18,47$	—	—
Проктосигмоидит	22	$124,4 \pm 17,48^*$	3	$58,57 \pm 13,13$
Панколит	13	$222,8 \pm 21,47^*$	—	—
Илеоколит	5	$252 \pm 25,3^*$	14	$211 \pm 25^*$
Илеоколит с поражением верхних отделов ЖКТ	—	—	3	$245,9 \pm 22,36^*$

Примечание:

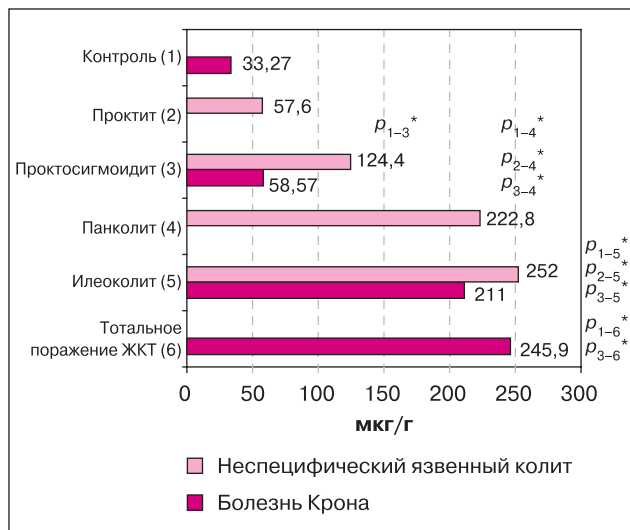
* — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

различия показателя ФК в группах детей с НЯК и БК и поражением только дистальных отделов также отсутствовали ($p > 0,05$). Отмечено статистически значимое повышение средних значений ФК у детей с НЯК в группах с проктосигмоидитом, панколитом и илеоколитом по сравнению с контрольной группой, а также у детей с БК в группах с илеоколитом и тотальным поражением ЖКТ ($p < 0,05$) (рис. 3). Выявлена связь умеренной силы между концентрацией ФК и объемом поражения кишечника, как при НЯК, так и при БК ($r_s = 0,562$ и $p < 0,05$; $r_s = 0,655$ и $p < 0,001$ соответственно). Выявленные закономерности объясняются следующим: увеличение площади пораженной поверхности кишечника при ВЗК сопровождается нарастанием воспалительной инфильтрации, в том числе полиморфноядерными лейкоцитами, что неизбежно ведет к их миграции в просвет кишечника, разрушению и последующему выходу цитоплазматических белков, в частности ФК (то есть по уровню ФК можно косвенно судить об объеме поражения и массивности инфильтрации).

При оценке эндоскопической активности (при НЯК — с помощью индекса Rachmilewitz, при БК — с помощью простого эндоскопического индекса активности SES-CD) высокая степень активности выявлена только в группе пациентов с БК (в 2 случаях), в группе с умеренной эндоскопической активностью было по 11 детей с НЯК и БК. Низкую активность наблюдали только у детей с НЯК (27 человек), а эндоскопическая ремиссия выявлена у 4 детей с НЯК и у 7 детей с БК (табл. 4).

По мере нарастания эндоскопической активности у пациентов как с НЯК, так и с БК увеличивалось содержание ФК в образцах стула. В группе детей с НЯК у больных со средней и низкой эндоскопической активностью концентрация ФК была выше по сравнению с пациентами в состоянии ремиссии и контрольной группой ($p < 0,05$). У пациентов с БК наблюдалась аналогичная картина, то есть концентрация ФК в группе с высокой и средней эндоскопической активностью была выше по сравнению с пациентами в состоянии ремиссии и контрольной группой ($p < 0,05$). Статистически значимых различий концентрации ФК у пациентов с НЯК и БК в группе с умеренной эндоскопической активностью не было ($p > 0,05$). Концентрация ФК в ремиссию НЯК по своим значениям приближалась к контрольным значениям и значимо не отличалась от них ($p > 0,05$). Известно, что при ВЗК не существует идеального индекса для оценки активности и тяжести течения заболевания, поэтому клиническая и эндоскопическая ремиссии не всегда совпадают. Только у 30% больных с клинической ремиссией заболевания она подтверждается эндоскопически [21]. Из всей группы детей с язвенным колитом только у 4 детей с эндоскопической ремиссией НЯК была клиническая ремиссия заболевания и именно у них отмечались самые низкие значения

Рис. 3. Концентрация фекального кальпротектина в зависимости от объема поражения



Примечание:

* — $p < 0,05$.

ФК ($51,12 \pm 8,22$ мкг/г) по сравнению с контрольной группой. Значения ФК в ремиссию БК также значимо не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Тем не менее как и в случае с НЯК, дети с эндоскопической и клинической ремиссией БК ($n = 3$) имели наименьшие значения ФК ($36,83 \pm 8,88$ мкг/г) (рис. 4).

Различий между концентрациями ФК в группе с НЯК и БК в период ремиссии также не было ($p = 0,277$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между концентрацией ФК и эндоскопической активностью воспаления при НЯК и БК ($r_s = 0,635$ и $p = 0,0001$; $r_s = 0,594$ и $p = 0,007$ соответственно), а также наличие высокой степени корреляции между эндоскопическим индексом и объемом поражения кишечника ($r_s = 0,686$ и $p = 0,0001$; $r_s = 0,789$ и $p = 0,007$).

Известно, что в основе патогенеза ВЗК лежит нарушение иммунного ответа, приводящее к развитию неспецифического воспаления в стенке и слизистой оболочке кишки. Воздействие иммунных комплексов и медиаторов воспаления (эйкозаноидов, гистамина, кининов, цитокинов, активных форм кислорода, NO) на клетки кишечной стенки способствует ее повреждению и деструкции ткани [22]. Выделение с калом ФК — белка нейтрофилов, составляющих существенную часть воспалительного инфильтрата при ВЗК, отражает переход клеток воспаления в просвет кишечника. Таким образом, чем более выражено воспаление, тем тяжелее местные и системные проявления

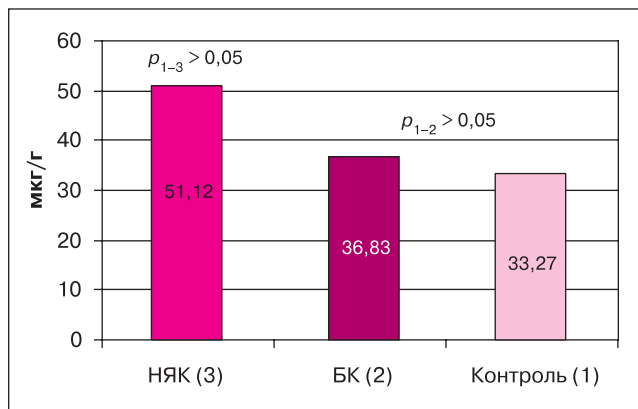
Таблица 4. Концентрация фекального кальпротектина у детей в зависимости от эндоскопической активности ($M \pm m$)

Эндоскопическая активность	Концентрация фекального кальпротектина, мкг/г			
	n	Неспецифический язвенный колит	n	Болезнь Крона
Низкая	27	$126,5 \pm 15,72^*$	—	—
Умеренная	11	$247,8 \pm 16,79^*$	11	$244,3 \pm 21,38^*$
Высокая	—	—	2	$227,3 \pm 21,4^*$
Ремиссия	4	$51,12 \pm 8,22$	7	$103,7 \pm 33,3$

Примечание:

* — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

Рис. 4. Концентрация фекального кальпротектина у детей с полной клинической и эндоскопической ремиссией



Примечание:

НЯК — неспецифический язвенный колит;
БК — болезнь Крона.

ВЗК. Маркером этого воспаления может быть ФК. Это было подтверждено результатами проведенных исследований. Выявлено, что концентрация ФК в образцах стула у детей с ВЗК значительно увеличена по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Определена слабая зависимость концентрации ФК от возраста обследованных детей ($r_s = 0,3$; $p = 0,05$). С другой стороны, было установлено, что у детей с НЯК и БК по мере увеличения клинической активности заболеваний нарастает концентрация ФК. Аналогичная ситуация складывается и при усилении местных проявлений воспаления при ВЗК, то есть с увеличением эндоско-

пических индексов активности концентрация ФК становится выше. Состояние эндоскопической ремиссии сопровождается уменьшением концентрации ФК, которая значительно не отличалась от референтных значений. Впрочем, самые низкие концентрации ФК, приближающиеся по своим значениям к контрольным, отмечались у детей, имеющих полную клинико-эндоскопическую ремиссию. Таким образом, ФК может служить надежным маркером активности воспаления при ВЗК, а при динамическом наблюдении детей с НЯК и БК нормальные значения ФК могут быть свидетельством полной клинико-эндоскопической ремиссии. Результаты нашего исследования совпадают с данными Roseth и соавт. и Bunn и соавт. [10, 20]. Подводя итог нашего исследования, необходимо сказать, что на концентрацию ФК в образцах стула оказывает влияние не только активность местного и системного воспаления, но и его распространенность. Так, у детей с НЯК при сочетанном поражении толстой и терминального отдела подвздошной кишки и у детей с тотальным поражением ЖКТ при БК отмечались самые высокие показатели ФК. При дистальных формах поражения толстой кишки (проктосигмоидит, проктит) регистрировались меньшие значения, статистически значимо отличающиеся от таковых при распространенных формах поражения. Поэтому степень повышения уровня ФК может косвенно свидетельствовать об объеме поражения. Чувствительность и специфичность теста на ФК для диагностики воспалительных заболеваний кишечника составили 79 и 90,9% соответственно. Таким образом, ФК отражает активность воспалительного процесса в кишечнике у детей с ВЗК и является простым, безопасным, высокоинформативным тестом, потенциально способным уменьшить количество агрессивных исследований у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 99–102.
2. Щербаков П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит // Детский доктор. — 2000. — № 4. — С. 22–26.
3. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия. — 2001. — № 6.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: Триада. — 2002. — С. 8.
5. Roseth A.G., Fagerhol M.K., Aadland E. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — № 27. — P. 793–798.
6. Dale I., Fagerhol M.K., Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen // Eur. J. Biochem. — 1983. — № 134. — P. 1–6.
7. Fagerhol M.K., Andersson K.B., Naess-Andresen C.F. et al. Calprotectin (the L1 leukocyte protein) / In: Smith V.L., Dedman J.R., eds. Stimulus Response Coupling: The Role of Intracellular Calcium-binding Proteins. Boston, Boca Raton: CRC Press; 1990. — P. 187–210.
8. Roseth A.G., Schmidt P.N., Fagerhol M.K. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — № 34. — P. 50–54.
9. Ulrika Lorentzon Fagerberg // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2002. — № 37. — P. 468–472.
10. Bunn S.K. Faecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — № 32. — P. 171–177.
11. Carroccio A. 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. Chem. — 2003. — № 49 (pt 1). — P. 861–867.

12. Berni Canani R. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice // Dig. Liver Dis. — 2004. — № 36. — P. 467–470.
13. Olafsdottir E. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children // Acta Paediatr. — 2002. — 91. — P. 45–50.
14. Nissen A.C. Faecal calprotectin in healthy term and preterm infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2004. — № 38. — P. 107–108.
15. Campeotto F. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2004. — № 89. — P. F353–F355.
16. Rachmilewitz D. Coated mesalazine versus sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial // BMJ. — 1989. — V. 82. — P. 82.
17. Loonen H.J., Griffiths A.M. et al. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — V. 36, № 1. — P. 90–95.
18. Tibble J.A. et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // Gastroenterology. — 2000. — № 119. — P. 15–22.
19. Costa F. et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease // Gut. — 2005. — № 54. — P. 364–368.
20. Roseth A.G., Aadland E., Jahnsen J. et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein // Digestion. — 1997. — 58. — P. 176–180.
21. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. Шептулина А.А. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 500.
22. Белоусова Е.А. Иммунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции // Материалы 15 Юбилейной школы-семинара им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». — 1999. — С. 48–56.