

Обзор литературы

О.Ф. Татьянанина, А.С. Потапов, Л.С. Намазова, Е.Г. Цимбалова, А.Г. Кучеренко, А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Маркеры кишечного воспаления при заболеваниях кишечника: обзор литературы

ПРЕДСТАВЛЕНА СОВРЕМЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОСНОВНЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДАХ ОЦЕНКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В КИШЕЧНИКЕ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ. ПОДРОБНО ОПИСАНЫ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА КАК МАРКЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА. ПОКАЗАНО ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МАРКЕРЫ КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, БОЛЕЗНЬ КРОНА.

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 03.11.2007 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Проблема диагностики и лечения неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК) до настоящего времени остается одной из самых трудных в гастроэнтерологической практике (Белоусова Е.А., 1998). Для диагностики этих заболеваний применяют эндоскопические, рентгенологические и морфологические методы исследования. Тем не менее они имеют ряд недостатков: инвазивность, лучевую нагрузку, необходимость введения контрастных веществ, наличие определенных противопоказаний к применению. В настоящее время «золотым стандартом» оценки активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки толстой кишки, которая позволяет провести визуальный осмотр желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и получить материал для гистологического исследования. Тем не менее данная методика инвазивна, не позволяет исследовать ЖКТ на всем протяжении и требует специальной подготовки персонала. Усовершенствование эндоскопических методик привело к появлению видеокапсульной эндоскопии, которая дает возможность визуализировать весь ЖКТ и, главное, глубокие отделы кишечника, недоступные для обычных эндоскопических методов. Тем не менее проведение этого исследования ограничено из-за его высокой стоимости и невозможности получения образцов ткани для гистологического анализа. Именно инвазивный характер этих методов является препятствием для проведения диагностических процедур всякий раз, когда это необходимо для оценки активности заболевания. В последние годы остро 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.

39

O.F. Tatianina, A.S. Potapov, L.S. Namazova,
Ye.G. Tsimbalova, A.G. Kucherenko, A.N. Surkov

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

Markers of the enteric inflammation in the event of intestinal diseases: literature review

THE AUTHORS PROVIDED MODERN INFORMATION ON THE BASIC NONINVASIVE METHODS TO ASSESS THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE INTESTINE IN CROHN'S DISEASE AND COLITIS GRAVIS. THE RESEARCHERS THOROUGHLY DESCRIBED THE OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS FOR THE USE OF FAECAL CALPROTECTIN AS A MARKER OF THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES. IMPORTANCE OF THIS MARKER FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THE INFLAMMATORY AND FUNCTIONAL ENTERIC DISEASES HAS BEEN SHOWN.

KEY WORDS: MARKERS OF THE ENTERIC INFLAMMATION, FAECAL CALPROTECTIN, INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, COLITIS GRAVIS, CROHN'S DISEASE.

Основной методикой неинвазивного определения активности воспаления у больных ВЗК является тест на выделение с калом гранулоцитов, меченных индием¹¹¹, но высокая стоимость и опасность лучевого воздействия на пациента ограничили его использование в клинической практике. В качестве неинвазивных маркеров воспаления в кишечнике были также предложены эластаза нейтрофилов [1–3], эстераза лейкоцитов, интерлейкин 1 β , антагонист рецептора интерлейкина 1, фактор некроза опухоли α , фактор активации тромбоцитов, катионный белок эозинофилов [1–9]. Их концентрация в стуле повышается у пациентов при обострении БК и НЯК, но быстрое разрушение этих маркеров протеолитическими ферментами, содержащимися в кале, препятствует их использованию в клинической практике.

Относительной устойчивостью в стуле обладает α_1 -анти-трипсин. Этот гликопротеин синтезируется в печени, не разрушается панкреатическими ферментами и бактериями, не абсорбируется в кишечнике. Хотя его концентрация и увеличивается при ВЗК, однако он является только косвенным маркером желудочно-кишечного воспаления, так как его высокие концентрации — результат повышенной проницаемости стенки воспаленной кишки для плазменных белков. Кроме того, уровни этого белка не коррелируют с кишечным воспалением, оцененным с помощью выделения с калом гранулоцитов, меченных индием¹¹¹ [10].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости использования других методов неинвазивной диагностики ВЗК с применением более эффективных маркеров. Одним из них является фекальный кальпротектин (ФК). Впервые ФК был выделен из гранулоцитов в 1980 г. и получил название L₁-протеин. Кальпротектин принадлежит к группе кальций-связанных белков семейства S100 (S100 A8/A9) и состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей, с общей молекулярной массой 36,5 кДа [11, 12]. ФК содержится в большом количестве в нейтрофилах и составляет до 60% белка цитоплазмы и 5% общего количества белка нейтрофила. Меньшие его количества обнаруживают в моноцитах и макрофагах [13]. Кальпротектин обладает бактериостатическим и фунгицидным свойствами, сопоставимыми с минимальными ингибирующими концентрациями антибиотиков [14, 15]. Ряд авторов считает, что ФК ингибирует микробный рост за счет конкурентного связывания цинка [15, 16].

Известно, что в условиях воспаления концентрация кальпротектина плазмы крови увеличивается в 5–40 раз и коррелирует с клиническими индексами активности у взрослых пациентов с БК и НЯК [17, 18]. Повышенные концентрации кальпротектина могут быть также определены в синовиальной жидкости, моче и фекалиях [19–21]. У больных ВЗК в образцах стула концентрация ФК приблизительно в 6 раз больше, чем в плазме крови и напрямую зависит от активности воспалительного процесса в кишечнике. Была доказана высокая положительная корреляция ($r = 0,87$, $p < 0,0001$) между концентрацией ФК и фекальной экскрецией нейтрофилов, меченных индием¹¹¹ [21, 22]. Эти результаты подтверждают гипотезу, что увеличение уровня ФК, отмеченное при ВЗК, является, прежде всего, результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишки [23]. Исследования у взрослых пациентов также показали, что концентрация кальпротектина в кале при ВЗК выше, чем в контрольной группе и в группе больных с колоректальной карциномой и остается повышенной даже после непродолжительного лечения нестероидными противовоспалительными средствами [24, 25]. Следует отметить,

что бактериальный гастроэнтерит и нестероидная энтеропатия также приводят к повышению концентрации кальпротектина [26, 27].

Как потенциальный маркер локального воспаления в кишечнике ФК имеет ряд преимуществ: он не подвержен воздействию протеолитических ферментов и его концентрация не изменяется даже при хранении кала в течение 7 дней при комнатной температуре [21]. Методом ИФА можно определить уровень ФК даже в небольшом (50 мг) образце стула [21]. Впрочем, Husebye и соавт. указывают, что у некоторых здоровых людей концентрация ФК может варьировать в течение дня и даже превышать нормальные значения, что делает сложной интерпретацию единичных измерений [28].

Впервые метод исследования ФК с помощью ИФА (ELISA) был описан в 1992 г. Roseth и соавт. [21], которые использовали коммерческую тестовую систему PhiCal ELISA (Nycomed Pharma); для исследования требовалось 5 г фекалий. В этом исследовании средняя концентрация кальпротектина у здоровых взрослых составила 2 мг/л фекального гомогената, а тест считали положительным при уровне 10 мг/л [21]. Использование современных реагентов в буферных растворах привело к созданию нового, улучшенного, коммерчески доступного теста, требующего для исследования всего 0,1 г экскрементов, а уровень ФК стал определяться в микрограммах на грамм влажных фекалий. Верхней границей нормы было принято считать уровень в 50 мкг/г [29]. В «новом» ELISA используют поликлональные антитела, которые распознают 6 антигенных детерминант кальпротектина, таким образом уменьшая вероятность занижения результата. Нижний уровень чувствительности теста позволяет получить точные данные для людей как с нормальной, так и с воспаленной слизистой оболочкой кишечника. Анализ показал, что значение в 150 мкг/г позволяет дифференцировать ВЗК от синдрома раздраженной кишки (СРК) с чувствительностью 100% и специфичностью 97% [30]. В работе Husebye и соавт. была показана высокая корреляция между «старым» и «новым» методом определения кальпротектина [28].

В 2002 г. Fagerberg и соавт. провели исследование для определения референтных уровней ФК у 117 здоровых детей в возрасте 4–17 лет [31]. Критериями исключения были боли в животе или диарея в течение месяца, предшествующего исследованию, острые инфекции верхних дыхательных путей или ангина за 2 нед до исследования, любое употребление нестероидных противовоспалительных средств в течение 2 нед до исследования, менструальное или носовое кровотечение в течение предыдущей недели. Дети были распределены по четырем возрастным группам: 4–6, 7–10, 11–14 и 15–17 лет. В этих четырех возрастных группах средние уровни кальпротектина составили 28,2, 13,5, 9,9 и 14,6 мкг/г соответственно. Не было отмечено никакой существенной корреляции между возрастом и концентрацией ФК ($r = 0,17$). Средний уровень ФК не зависел от пола и составил для мальчиков 13,4 мкг/г, для девочек — 15,5 мкг/г. У 104 детей (89%) концентрация ФК была менее 50 мкг/г, у 13 детей (в возрасте 4–17,8 года) — более 50 мкг/г. При повторном исследовании только у 3 детей сохранился повышенный уровень ФК (более 50 мкг/г). У первого пациента (мальчик 17 лет) 10 месяцев спустя появились симптомы гемоколита, что сопровождалось увеличением концентрации ФК до 240 мкг/г. При углубленном исследовании у ребенка был диагностирован язвенный проктит. У второго ребенка (10-летняя девочка, болевшая во время исследования ОРВИ) концентрация ФК составила 259 мкг/г в первом образце и 112 мкг/г во втором образце. В третьем образце

концентрация ФК была нормальной — 14,1 мкг/г. У третьего ребенка (15-летняя девочка) концентрация ФК составляла 124 мкг/г в первом образце и 77,5 мкг/г во втором образце. Позднее выяснилось, что эта девочка имела в анамнезе лактазную недостаточность, которая компенсировалась на фоне лечебного питания. Таким образом, в данном исследовании было доказано, что верхняя граница концентрации ФК в 50 мкг/г, установленная у взрослых, может использоваться и у детей в возрасте 4–17 лет независимо от пола. Значение выше 50 мкг/г требует динамического наблюдения за пациентом.

Референтные значения ФК, полученные разными авторами у здоровых детей, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что у младенцев первого года жизни концентрация ФК по сравнению со здоровыми детьми более старшего возраста или взрослыми была увеличена более чем в 10 раз [32–34] (табл. 2).

Были получены противоречивые данные относительно роли диеты в повышении концентрации ФК у младенцев. Golden и соавт. пришли к выводу, что концентрация ФК была значительно ниже у детей, находившихся на грудном вскармливании, чем при вскармливании искусственными формулами, тогда как Campeotto и соавт. не нашли никакого различия между этими группами [33–34]. Некоторые исследователи связывают повышенную концентрацию кальпротектина у детей первого года жизни с миграцией нейтрофилов через слизистую оболочку кишечника и формированием микробного биоценоза в период адаптации. Вследствие неоднозначных результатов эта проблема заслуживает дальнейшего исследования.

Известно, что концентрация ФК повышена при ВЗК как у взрослых, так и у детей. Это подтверждено многочисленными исследованиями (табл. 3).

Определение активности воспалительного процесса при ВЗК является важнейшей задачей, так как это позволяет индивидуализировать программу лечения и оптимизиро-

вать терапевтическую тактику. К сожалению, большинство индексов, разработанных для взрослых пациентов, не учитывают такие важные показатели для детского возраста, как задержка роста и пубертатный период. В работе S.K. Bunn и соавт. определялась диагностическая значимость ФК как неинвазивного маркера активности ВЗК по сравнению с другими лабораторными индексами активности заболевания, в том числе с модифицированной шкалой Ллойда и Грина (mLSS) [35, 36].

В исследовании принимали участие 37 детей с ВЗК и 31 здоровый ребенок (группа контроля). Для каждого ребенка с ВЗК была вычислена mLSS. В контрольной группе средний уровень ФК составил 2,1 мг/л (0,5–6,3 мг/л), у детей с язвенным колитом — 11,5 (0,6–272,5 мг/л, $p < 0,001$), у детей с БК — 14,0 (0,7–59,7 мг/л, $p < 0,001$). Дети со средней активностью заболевания имели более высокую концентрацию ФК (22,2; 2,7–141,7 мг/л), чем дети с легким течением (10,3; 0,6–272,5 мг/л, $p < 0,002$), ни у одного ребенка течение болезни не было тяжелым. Для общей группы больных ВЗК концентрация ФК отрицательно коррелировала с mLSS ($r = -0,61$, $p < 0,001$) и уровнем альбумина сыворотки ($r = -0,49$, $p = 0,002$) и положительно — с СОЭ ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Кроме того, в исследовании S.K. Bunn было показано, что уровень ФК не зависел от возраста пациентов, так как уровни в контрольных группах у детей были аналогичны уровням в контрольных группах у взрослых. ФК отражает активность воспалительного процесса в кишечнике у детей с ВЗК и является простым, безопасным, неинвазивным тестом, потенциально способным уменьшить количество агрессивных исследований у детей.

В своем исследовании Costa F. и соавт. показали, что концентрация ФК также коррелирует с активностью болезни, сохраняющейся после хирургической резекции кишки [37]. Были обследованы 12 пациентов с БК после частичной резекции толстой кишки, у 8 из которых присутствовали

Таблица 1. Референтные значения уровня фекального кальпротектина у здоровых детей

Авторы	Год исследования	Количество пациентов, n	Концентрация фекального кальпротектина, мг/д	
			медиана	диапазон
Bunn и соавт. [35]	2001	31	11	–
Fagerberg и соавт. [46]	2003	117	14	–
Carroccio и соавт. [44]	2003	10	15	10–40
Nissen и соавт. [47]	2004	21	17	7–41
Berni Canani и соавт. [26]	2004	76	28	1–113
Olafsdottir и соавт. [32]	2002	24	40	–
Rugtveit и соавт. [48]	2002	15	49	6–176

Таблица 2. Концентрация фекального кальпротектина у здоровых детей грудного возраста

Авторы	Год исследования	Количество пациентов, n	Возраст	Концентрация фекального кальпротектина, мг/д	
				медиана	диапазон
Nissen и соавт. [47]	2004	11	1–2 нед	150	81–221
Campeotto и соавт. [34]	2004	69	1 нед	167	22–860
Nissen и соавт. [47]	2004	16	1–2 нед	235	172–2880
Rugtveit и соавт. [48]	2002	20	6 нед	264	48–2130

Таблица 3. Концентрации фекального кальпротектина у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Авторы	Год исследования	Количество пациентов, n	Заболевание	Концентрация фекального кальпротектина, мг/д	
				медиана	диапазон
Bunn и соавт. [36]	2001	21	БК	70	4–299
Carroccio и соавт. [44]	2003	8	БК	260	160–350
Berni Canani и соавт. [42]	2006	17	БК	305	175–850
Nissen и соавт. [47]	2004	18	ВЗК	237	40–8575
Olafsdottir и соавт. [32]	2002	17	ВЗК	293	
Bunn и соавт. [35]	2001	16	НЯК	58	3–1363
Bunn и соавт. [36]	2001	9	НЯК	92	19–1363
Berni Canani и соавт. [42]	2006	10	НЯК	340	225–1100

Примечание:

БК — болезнь Крона; НЯК — неспецифический язвенный колит; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

симптомы обострения с вовлечением в процесс анастомоза. Все 8 пациентов имели повышенные уровни ФК, тогда как у 4 пациентов без рецидива болезни показатели концентрации ФК были нормальными.

В исследовании Roseth и соавт. было доказано, что уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной эндоскопически и гистологически [22]. Чем выше был индекс гистологической активности воспаления, тем выше была концентрация ФК. Bunn et al. в 2001 г. повторил это исследование у детей с ВЗК и получил аналогичные результаты [36].

В 2002–2003 гг. Roseth и соавт. продолжили изучение ФК как маркера восстановления слизистой оболочки кишечника у пациентов с БК и НЯК. Их исследования продемонстрировали, что эндоскопическая ремиссия у пациентов с ВЗК может быть определена по уровню ФК в обычном образце стула [38]. В исследование было включено 45 пациентов (28 — с НЯК и 17 — с БК). Наблюдение продолжалось 6 мес. Всем пациентам была проведена колоноскопия, за исключением нескольких пациентов с проктосигмоидитом, которым выполняли сигмоскопию. Биопсия была произведена из всех сегментов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, и из областей наиболее характерной локализации воспаления. Биопсии оценивались старшим патологом, который не имел никакой клинической информации об этих пациентах. Степень воспаления оценивали согласно принятым эндоскопическим критериям. У всех пациентов, включенных в исследование, уровни ФК были нормальными, у 44 из 45 пациентов эндоскопическая картина в толстой кишке и терминальном отделе подвздошной кишки была полностью нормальной. Уровни ФК в исследуемой группе составили от 1 до 50 мг/л (медиана 18 мг/л) в отличие от 18 пациентов с обострением БК, у которых медиана ФК составила 3000 мг/л (850–14 800) ($p < 0,0001$). При гистологическом исследовании было выявлено, что у 38 пациентов имело место полное восстановление слизистой оболочки без признаков инфильтрации воспалительными клетками слизистой оболочки. У 7 пациентов (4 — с БК, 3 — с НЯК) наличие воспалительных клеток ограничивалось собственной пластинкой слизистой оболочки, то есть слизистый слой и крипты не были затронуты, что соответствовало 1А степени гистологического воспаления.

Кроме того, было обнаружено статистически значимое различие между медианой уровня кальпротектина среди 17 пациентов с БК (35 мг/л) и 28 пациентами с НЯК

(16 мг/л) ($p < 0,05$). Не известно, имеет ли это какое-нибудь клиническое значение, однако, на основании многолетнего опыта использования этого теста, ученые отмечают, что у пациентов в ремиссии НЯК имеется тенденция к более низким показателям ФК по сравнению с пациентами в ремиссии БК.

Известно, что клиническое течение болезни у пациентов с НЯК и БК характеризуется периодами ремиссии и обострениями. Обострения при ВЗК трудно предсказуемы, а симптомы болезни не всегда появляются одновременно с началом обострения. В таких случаях обращение пациентов за медицинской помощью происходит несвоевременно, что в дальнейшем может потребовать более интенсивных и длительных режимов лечения для достижения ремиссии. Наконец, возможность надежно предсказывать обострение позволила бы оптимизировать терапию, что смогло бы уменьшить материальные затраты на медикаменты и снизить потенциальную токсичность поддерживающей терапии тем, у кого риск обострения низкий.

Tibble и др. обследовали 43 пациента с БК и 37 пациентов с НЯК, находившихся в клинической ремиссии в течение 1–4 мес [39]. У 25 (58%) пациентов с БК и у 19 (51%) с НЯК было зарегистрировано обострение в течение следующих 12 мес наблюдения. В этом исследовании пациенты с уровнем ФК больше 50 мг/л (норма 30 мг/л) имели 13-кратный риск обострения, а чувствительность и специфичность метода для предсказания нового обострения при БК составили 90 и 83% соответственно. Эти уровни были аналогичны и у пациентов с НЯК. Таким образом, было доказано, что ФК является предиктором обострения у пациентов с БК и НЯК.

Аналогичное исследование выполнил Costa и др. [40]. На основании результатов была выявлена почти идентичная чувствительность и специфичность ФК для предсказания обострения при НЯК, но специфичность при БК составила только 43%, то есть заметно ниже, чем в исследовании Tibble (83%). Таким образом, в исследовании Costa пациенты с БК и уровнем ФК более чем 150 мкг/г имели в 2 раза большую вероятность обострения, а у пациентов с язвенным колитом риск обострения был повышен в 13 раз. Несоответствие полученных результатов, возможно, связано с применением в этих исследованиях различных тестов (в исследовании Costa нормальным уровнем ФК считали 150 мкг/г, в исследовании Tibble — 30 мг/л), что, возможно, и привело к уменьшению специфичности. Таким образом, ФК является хорошим марке-

ром предстоящего обострения у пациентов с ВЗК, но не исключено, что его роль выше у пациентов с НЯК, чем у пациентов с БК.

В этих двух исследованиях концентрацию ФК определяли лишь дважды: в начале и в конце исследования. По нашему мнению, в клинической практике ФК следует измерять с меньшими промежутками, что позволит уже на ранних сроках выявлять обострение заболевания. Для подтверждения полученных данных необходимы исследования с большим количеством больных.

Thjodleifsson и соавт. исследовали влияние генетических и средовых факторов на ВЗК путем выявления с помощью ФК субклинического кишечного воспаления у клинически здоровых родственников первой степени родства пациентов с БК [41]. Было выявлено, что у 49% уровень ФК был повышенным. Напротив, у супругов больных концентрация ФК была повышена только в 13% случаев. Было предположено, что фактором, влияющим на повышение ФК, в обоих случаях является генетическая предрасположенность, а не влияние среды. Только у 5–10% членов семей пациентов с БК возникают клинически выраженные формы ВЗК, то есть не у всех людей с субклиническим кишечным воспалением развивается манифестация заболевания. Возможно, эти данные смогут помочь объяснить факторы предрасположенности к ВЗК и использовать ФК в качестве маркера субклинического воспаления в кишечнике.

Одной из диагностических трудностей в клинической гастроэнтерологии является дифференцировка органических заболеваний кишечника от функциональных расстройств типа синдрома раздраженной кишки (СРК), так как эти заболевания имеют много схожих симптомов. По разным данным в Великобритании и США СРК страдают 14–24% женщин и 14–19% мужчин. До 70% людей с этой патологией не обращаются за медицинской помощью к врачу, при этом 12% первичных консультаций составляют пациенты именно с функциональными заболеваниями ЖКТ, и 28% из них затем направляются на консультацию к гастроэнтерологу. Анамнез, осмотр и лабораторные исследования помогают поставить правильный диагноз, но, несмотря на это, множество пациентов для подтверждения диагноза подвергаются инвазивным методам диагностики. Отсутствие «золотого стандарта» для диагностики СРК создает трудности в решении вопроса дифференциальной диагностики между СРК и ВЗК.

Принимая во внимание тот факт, что ФК достоверно отражает кишечное воспаление у пациентов с подтвержденным ВЗК, были предприняты попытки дифференцировать функциональные болезни ЖКТ от органических с помощью этого маркера ФК (табл. 4).

Tibble и соавт. обследовали 220 взрослых пациентов, у которых отмечались симптомы, схожие с проявлениями ВЗК

и СРК. В этом исследовании 28% составили пациенты с ВЗК. Чувствительность и специфичность ФК (использовалась норма 10 мг/л) для диагностики органических и функциональных болезней составили 82 и 83% соответственно. Эти параметры возросли до 100 и 97% при дифференцировании БК от СРК (при норме 30 мг/л). В другом исследовании те же авторы измерили концентрацию ФК у 602 пациентов, направленных в различные клиники с симптомами, похожими как на органическую, так и на функциональную патологию желудочно-кишечного тракта. Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ВЗК, колоректальной карциномой и другими органическими болезнями были исключены из исследования. Все пациенты подверглись инвазивным методам исследования ЖКТ. Выбор метода обследования определялся в соответствии с индивидуальными жалобами больного и данными объективного осмотра. Колоноскопия, включавшая обследование терминального отдела подвздошной кишки, была проведена 372 пациентам, ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) — 5, энтероскопия — 15, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) — 85 (из них у 38 больных была проведена и колоноскопия, и ФЭГДС), ирригоскопия — 150 пациентам. По результатам обследования 263 пациента (44%) были включены в группу с органическими заболеваниями кишечника, 339 больных (56%) — в группу с функциональными заболеваниями. Уровни ФК у пациентов с ВЗК составили 50 мг/л (0,5–12800 мг/л), у больных с СРК — 4 мг/л (0,5–50 мг/л), $p < 0,0001$. ФК имел более высокую чувствительность и специфичность ($p < 0,0001$) при органических заболеваниях кишечника по сравнению с С-реактивным белком (СРБ) и СОЭ. Чувствительность и специфичность ФК для органических заболеваний кишечника составили 89 и 79% соответственно, для СРБ — 50 и 81%, для СОЭ — 58 и 72% соответственно.

В трех исследованиях, проводившихся у детей, определяли ФК для дифференцировки ВЗК от функциональных расстройств кишечника. Положительная и отрицательная прогностическая ценность оказались выше, чем у взрослых, но вследствие малого количества пациентов достоверные интервалы оказались большими, уменьшая достоверность выводов.

Поиск неинвазивных маркеров для дифференциальной диагностики органических заболеваний кишечника (ВЗК) от функциональных (СРК) привел к исследованию, в котором сравнивались три неинвазивных метода диагностики. В работе R. Berni Canani и соавт. рассматривались данные ультразвукового исследования кишечника, отношение уровня антител к дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* к цитоплазматическим антинейтрофильным антителам

Таблица 4. Значение фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике органических и функциональных заболеваний ЖКТ

Авторы	Год исследования	Возраст пациентов	Количество пациентов, n	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная прогностическая значимость, %	Отрицательная прогностическая значимость, %
Tibble и соавт. [30]	2000	Взрослые	220	82	83	65	92
Tibble и соавт. [49]	2002	Взрослые	602	89	79	77	90
Limburg и соавт. [43]	2000	Взрослые	110	83	83	63	93
Carroccio и соавт. [44]	2003	Взрослые	70	63	80	70	74
Carroccio и соавт. [44]	2003	Дети	50	69	93	96	56
Fagerberg и соавт. [46]	2003	Дети	36	95	93	95	93
Bunn и соавт. [36]	2001	Дети	22	100	86	80	100

(ASCA/pANCA) и уровень ФК для того, чтобы диагностировать ВЗК и СРК [42]. Из 45 обследованных детей диагноз ВЗК был поставлен 27, что было подтверждено клинически, рентгенологически, эндоскопически и гистологически. Авторы выяснили, что ФК имел высокую чувствительность (92,6%) по сравнению с ASCA/pANCA (77,8%) и данными ультразвукового исследования кишечника (74,1%). Специфичность ФК (88,9%) была идентична отношению ASCA/pANCA (88,9%) и была значительно выше по сравнению с результатами ультразвукового исследования кишечника (77,8%). Вероятность диагноза ВЗК составляет 2,7:1 при положительных результатах на ФК и ASCA/pANCA.

Концентрацию ФК исследовали не только при ВЗК, но и при других заболеваниях ЖКТ. Так, P. Limburg и соавт. показал, что концентрация ФК у взрослых пациентов с микроскопическим колитом была выше, чем у пациентов референтной группы, но ниже чем у больных с ВЗК [43]. Дальнейшие исследования этих авторов у взрослых пациентов с хронической диареей (синдром мальабсорбции) выявили, что средняя концентрация ФК у пациентов с колитом была повышена более чем в 12 раз по сравнению с пациентами без такового. Чувствительность и специфичность ФК (использовалась норма 100 мкг/г) при гистологически подтвержденном воспалении составили 83 и 90% соответственно. При обследовании пациентов с ВЗК чувствительность возрастала до 94%. Положительная и отрицательная прогностическая ценность у этой группы составили 63 и 93% соответственно.

Berni Canani и соавт. исследовали детей с целиакией ($n = 38$) и аллергическим колитом ($n = 37$) [26]. Они показали, что и те и другие пациенты в остром периоде имели повышенные концентрации ФК по сравнению с группой контроля. После 4 нед безглютеновой и гипоаллергенной диеты отмечалась отчетливая тенденция к нормализации уровня ФК. В исследование Carroccio и соавт. были включены взрослые ($n = 70$) и дети ($n = 50$) с хронической диареей [44]. Чувствительность и специфичность составили 64 и 80% соответственно, положительные и отрицательные прогностические ценности (при норме 50 мкг/г) — 70 и 74% соответственно, что несколько ниже, чем в вышеупомянутых исследованиях из-за сопутствующих обстоятельств, которые могут повысить концентрацию ФК (использование нестероидных противовоспалительных средств, цирроз печени), или из-за того, что обнаружить ФК можно не во всех случаях (например, при целиакии, для которой характерна лимфоцитарная инфильтрация с небольшим количеством нейтрофилов). У детей ФК имел более высокую чувствительность и специфичность (70 и 93% соответственно), но положительные и отрицательные прогностические ценности (96 и 56% соответственно) были полностью

противоположны данным, полученным у взрослых пациентов из-за большого количества случаев целиакии с нормальными концентрациями ФК. Это противоречит данным Berni Canani и соавт., согласно которым у детей с острой целиакией отмечались повышенные уровни ФК. Это еще один вопрос, требующий ответа, так как целиакия протекает с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией по ходу ЖКТ, а ФК является маркером нейтрофильного воспаления.

Повышенные концентрации ФК также были обнаружены приблизительно у 50% взрослых пациентов с дивертикулярной болезнью [30, 44, 45, 49].

Таким образом, ФК является надежным маркером неинвазивной диагностики ВЗК не только у взрослых, но и у детей. В работах зарубежных ученых определены референтные значения ФК у детей 4–17 лет. В амбулаторных и стационарных условиях получение образцов кала не требует специального оборудования, кроме пластикового контейнера. Методом ИФА несложно определить концентрацию ФК в небольшом количестве фекалий. ФК не подвергается воздействию протеолитических ферментов и способен сохраняться в образцах кала до 7 дней при комнатной температуре. В педиатрической практике, не прибегая к эндоскопическому исследованию, ФК можно использовать в качестве маркера эндоскопической ремиссии и восстановления слизистой оболочки кишечника у больных ВЗК, для определения активности заболевания (чем выше концентрация ФК, тем выше активность болезни), он может быть предиктором обострения заболевания у пациентов с НЯК и БК. ФК — чувствительный маркер для дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных заболеваний типа СРК. Тем не менее не следует использовать определение ФК как специфический тест для выявления органических заболеваний кишечника. Это ставит под сомнение полноценность этого белка как скринингового маркера. Нормальная концентрация ФК не свидетельствует об отсутствии заболевания в кишечнике, а указывает лишь на отсутствие нейтрофильного воспаления, так как кальпротектин попадает в просвет кишечника только после разрушения нейтрофила в ходе воспалительного процесса в кишечной стенке. Следует помнить, что бактериальные кишечные инфекции и нестероидная энтеропатия вызывают повышение концентрации ФК.

Результаты зарубежных исследований во многом противоречивы, а в России данный вопрос не изучался. Не исследовано, как зависит концентрация ФК от распространенности воспалительного процесса в кишечнике, от длительности заболевания, от уровня провоспалительных цитокинов в крови. На эти и другие вопросы предстоит ответить ученым в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andus T., Gross V., Caesar I. et al. PMN-elastase in assessment of patients with inflammatory bowel disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — № 38. — P. 1638–1644.
- Adeyemi E.O., Neumann S., Chadwick V.S. et al. Circulating human leucocyte elastase in patients with inflammatory bowel disease // *Gut.* — 1985. — № 26. — P. 1306–1311.
- Bohe M., Genell S., Ohlsson K. Protease inhibitors in plasma and faecal extracts from patients with active inflammatory bowel disease // *Scand J. Gastroenterol.* — 1986. — № 21. — P. 598–604.
- Saiki T., Mitsuyama K., Toyonaga A. et al. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease // *Scand J. Gastroenterol.* — 1998. — № 33. — P. 616–622.
- Braegger C.P., Nicholls S., Murch S.H. et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation // *Lancet.* — 1992. — № 339. — P. 89–91.
- Nicholls S., Stephens S., Braegger C.P. et al. Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhea // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — № 46. — P. 757–760.
- Denizot Y., Chaussade S., Nathan N. et al. PAF-acether and acetylhydrolase in stool of patients with Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — № 37. — P. 432–437.
- Berstad A., Borkje B., Riedel B. et al. Increased fecal eosinophil cationic protein in inflammatory bowel disease // *Hepato-Gastroenterol.* — 1993. — № 40. — P. 276–278.

9. Bischoff S.C., Grabowsky J., Manns M.P. Quantification of inflammatory mediators in stool samples of patients with inflammatory bowel disorders and controls // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — № 42. — P. 394–403.
10. Fischbach W., Becker W., Mossner J. et al. Faecal alpha-1-antitrypsin and excretion of 111indium granulocytes in assessment of disease activity in chronic inflammatory bowel diseases // *Gut.* — 1987. — № 28. — P. 386–393.
11. 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.
12. 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.
13. Dale I., Brandtzaeg P., Fagerhol M.K. et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1985. — № 84. — P. 24–34.
14. Steinbakk M., Naess-Andresen C.F., Lingaas E. et al. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin // *Lancet.* — 1990. — № 336. — P. 763–765.
15. Clohessy P.A., Golden B.E. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence // *Scand. J. Immunol.* — 1995. — № 42. — P. 551–556.
16. Sohnle P.G., Hahn B.L., Santhanagopalan V. Inhibition of *Candida albicans* growth by calprotectin in the absence of direct contact with the organisms // *J. Infect. Dis.* — 1996. — № 174. — P. 1369–1372.
17. Luger 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 Crohn's disease // *Digestion.* — 1995. — № 56. — P. 406–414.
18. Luger N., Stoll R., Schmid K.W. et al. The myeloid related protein MRP8/14 (27E10 antigen)-usefulness as a potential marker for disease activity in ulcerative colitis and putative biological function // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1995. — № 25. — P. 659–664.
19. Berntzen H.B., Olmez U., Fagerhol M.K. et al. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 1991. — № 20. — P. 74–82.
20. Holt J., Fagerhol M.K., Dale I. Quantitation of a leukocyte protein (L1) in urine // *Acta Paediatr. Scand.* — 1983. — № 72. — P. 615–616.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Roseth A.G., Kristinsson J., Fagerhol M.K. et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1993. — № 28. — P. 1073–1076.
25. Meling T.R., Aabakken L., Roseth A. et al. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — № 31. — P. 339–344.
26. Berni Canani R. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — № 36. — P. 467–470.
27. Tibble J.A. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test // *Gut.* — 1999. — № 45. — P. 362–366.
28. Husebye E., Ton H., John B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — № 96. — P. 2683–2687.
29. Ton H. et al. Improved assay for fecal calprotectin // *Clin. Chim. Acta.* — 2000. — № 292. — P. 41–54.
30. Tibble J. et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease // *Gut.* — 2000. — № 47. — P. 506–513.
31. Ulrika Lorentzon Fagerberg // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — № 37. — P. 468–472.
32. Olafsdottir E. et al. 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.
33. Golden B.B. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — № 34. — P. 324.
34. Campeotto F. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* — 2004. — № 89. — P. F353–F355.
35. Bunn S.K. et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — № 32. — P. 171–177.
36. Bunn S.K. et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — № 33. — P. 14–22.
37. Costa F. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation // *Dig. Liver Dis.* — 2003. — № 35. — P. 642–647.
38. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — № 39. — P. 1017–1020.
39. 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.
40. 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.
41. Thjodleifsson B. et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? // *Gastroenterology.* — 2003. — № 124. — P. 1728–1737.
42. Berni Canani R. et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — № 42. — P. 9–15.
43. Limburg P.J. et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — № 95. — P. 2831–2837.
44. Carroccio A. et al. 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.
45. Summerton C.B. et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 14. — P. 841–845.
46. Fagerberg U.L. et al. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — № 37. — P. 468–472.
47. Nissen A.C. et al. Fecal calprotectin in healthy term and preterm infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — № 38. — P. 107–108.
48. Rugtveit J., Fagerhol M.K. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — № 34. — P. 323–325.
49. Tibble J.A. et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease // *Gastroenterology.* — 2002. — № 123. — P. 450–460.