

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

А. А. МАТЮХИН, А. В. НИКИТИН

*Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н. Бурденко,  
394036, Воронеж, улица Студенческая, 10*

**Аннотация:** в данной статье представлен анализ методик, используемых для оценки активности воспалительного процесса в толстой кишке. Внедрение биологических маркеров, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, коррелирует с эндоскопическими и гистологическими данными выраженности кишечного воспаления. Перспективными и чувствительными методами считаются неинвазивные маркеры местного воспаления, увеличение концентрации которых основано на повышении диффузии плазменных протеинов, нейтрофилов через кишечную стенку.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, кальпротектин, С реактивный белок, фактор некроза опухолей.

NON-INVASIVE EVALUATION OF DISEASE ACTIVITY IN THE PATIENTS WITH  
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A.A. MATYUKHIN, A.V. NIKITIN

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy*

**Abstract:** this article presents an analysis of the techniques used to evaluate the activity of the inflammatory process in the colon. The introduction of biological markers having high specificity and sensitivity correlated with endoscopic and histological data to assess the severity of intestinal inflammation. non-invasive markers of local inflammation were promising and sensitive method. The increasing of their concentration is based on increase of the diffusion of plasma proteins, neutrophils through the intestinal wall.

**Key words:** ulcerative colitis, calprotectin, C reactive protein, factor of tumor necrosis.

Неинвазивная оценка активности воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в настоящее время становится более предпочтительной не только для врача, но и для пациента, так как позволяет избежать отдельных агрессивных исследований и получить объективную оценку состояния кишечника [1].

Существует ряд современных методов исследования оценки степени кишечного воспаления количественным определением в кале альфа 1-антитрипсина, нейтрофильной эластазы, интерлейкина- 1 $\beta$ , фактора некроза опухоли и других маркеров местного воспаления, увеличение активности которых основано на внедрении в кишечную стенку плазменных протеинов, нейтрофилов [10].

Неинвазивные диагностические методы обладают высокой специфичностью и могут быть использованы в качестве вспомогательных в выявлении заболевания или динамического наблюдения. Одним из таких методов является количественное определение фекального кальпротектина [2].

**Теоретический анализ.** Существует ряд современных методов, которые имеют вспомогательное значение в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Инструментальные методы исследования с визуализацией тонкой и толстой кишки остаются доминирующими в диагностике ВЗК УЗи кишечника, ультрасоно-графия, компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют охарактеризовать не только кишечную стенку, слои и кровотоки в исследуемом участке, но и выявить ранние изменения слизистой оболочки, в том числе и злокачественной трансформации [3].

Клинические и эндоскопические индексы дополняют друг друга. Было разработано несколько индексов активности воспаления, таких как предложенный индекс *Best болезни Крона* (CAI), *язвенного колита* (CAI), Powell-Tuck, Lichtiger. В эндоскопической части клинических индексов активности за патогенетическую особенность принято считать изменение слизистой оболочки или кровоточивость с системой подсчета от 0 до 4 баллов [6].

Некоторые исследователи для подтверждения активности воспалительного процесса в кишечнике используют эндоскопические индексы с гистологическими данными (нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки с нарушением архитектоники крипт и появлением абсцессов) и рассматриваются в качестве «золотого стандарта» [7].

В настоящее время в качестве менее дорогостоящих и инвазивных методов исследования предложено определение серологических и фекальных, которые коррелируют с активностью язвенного колита, включая *С реактивный белок* (СРБ), *фактор некроза опухоли  $\alpha$*  ( $\alpha$ -TNF), *фекальный кальпротектин* (ФК) [9].

СРБ-белок семейства пентаксина, образующийся в печени в ответ на воспаление, повреждение ткани или инфекцию. Установлено, что увеличение плазменной концентрации белка происходит через 6-10 часов после повреждения ткани и не всегда коррелирует с активностью язвенного колита и болезни Крона [8].

$\alpha$ -TNF – цитокин, стимулирующий иммунный ответ, повышается у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника и является прогностическим фактором рецидива. В моделях на животных было установлено, что избыточная продукция  $\alpha$ -TNF приводит к формированию ВЗК.

ФК служит чувствительным маркером активности язвенного колита и может быть использован в качестве маркера активности и рецидива заболевания [4,5].

В настоящем исследовании оценивалась связь между клинической, эндоскопической активностью язвенного колита (измеренной по САИ) и сывороточными и фекальным биомаркером.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование проводилось с октября 2011 г. по март 2012 г. на базе гастроэнтерологического отделения БУЗ ВОКБ №1 Все больные дали письменное согласие на обработку персональных данных. В исследование включали взрослых пациентов с установленным диагнозом язвенный колит, которым проводились диагностические стандарты: физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования, наличие воспаления в толстой кишке подтверждено гистологическим исследованием. Из исследования исключали пациентов с аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и хирургической патологией.

Клиническая активность заболевания определялась по индексу САИ, вычисляемого с помощью информативности клинических параметров, объективного характера (частота стула в сутки, примесь крови в стуле, лихорадка, тахикардия) и лабораторных данных (уровень гемоглобина, СОЭ, лейкоцитоз). По тяжести клинических проявлений выделяли легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания.

Эндоскопическая активность определялась с помощью индекса (САИ, Rachmilewitz, 1989) и соответствует ремиссии, минимальной, умеренной, выраженной степени активности заболевания, основываясь на изменении сосудистого рисунка слизистой, кровоточивости, присутствии слизисто-гнойного экссудата и изъязвлений.

Концентрация уровня фекального кальпротектина в кале определялась иммуноферментным анализом и использованием поликлональных антител. Концентрация кальпротектина измерялась в микрограммах на грамм, а концентрация более 50 мкг/г определялась как положительный результат исследования. При наличии симптомов воспалительного заболевания кишечника уровень кальпротектина в кале варьировал от 50 до 1000 мкг/г.

**Результаты и их обсуждение.** В исследование включено 50 пациентов, средний возраст пациентов 38 лет, средняя продолжительность заболевания 4,8 года. Женщины преобладали в исследовании 72%, курильщики 10%. Заболевание локализовалось в дистальном отделе толстой кишки в 37% случаев (сигмовидная и прямая кишка). Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики пациентов

	Частота	%
Пол:		
-женщины	35	70
-мужчины	15	30
Курение:		
-курят	5	10
-не курят	34	67
-курил (а) ранее	11	23
Население:		
-городское	32	64
-сельское	18	36
Распространенность:		
-проктит	18	37
-проктосигмоидит		
-левосторонний	12	23
-субтотальный	10	20
-тотальный	5	10
	5	10
Возраст на момент постановки диагноза, лет		
<20	6	12
20-40	31	62
>40	13	26

Концентрация сывороточных и фекальных биомаркеров, показатели активности заболевания. Средние концентрация сывороточных и фекальных биомаркеров, а также их медианы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Концентрация сывороточных и фекальных биомаркеров

	ИЛ-6 ( $<5,9$ пг/мл)	ИЛ-8 ( $<62$ пг/мл)	вч-СРБ ( $0-5,0$ мг/л)	$\alpha$ -ФНО ( $<8,1$ пг/мл)	Кальпротектин ( $0-50$ мкг/г)
Mean	3,39	20,33	3,29	9,98	493,3
Max	11,0	62	7,9	15,3	600
Min	2,0	8,0	1,0	6,2	49
Stdev	2,26	17,6	2,26	2,61	192,37

По степени клинической активности преобладали пациенты со среднетяжелой степенью 54%, легкой 31%, тяжелой 15%. Уровень фекального кальпротектина положительно коррелировал с клинической активностью и составлял при легкой степени тяжести 66 мкг/г, при средней степени 372,9 мкг/г, при тяжелой 740 мкг/г.

Наибольшие положительные коэффициенты ранговой корреляции Спирмена описывают связь между  $\alpha$ -ФНО, фекальным кальпротектином и эндоскопическими проявлениями заболевания.

Статистическая значимая связь между концентрацией фекального кальпротектина и протяженностью поражения толстой кишки, представлена в табл. 3.

Таблица 3

Концентрация фекального кальпротектина в зависимости от протяженности поражения толстой кишки

Распространение поражения	Уровень ФК мкг/г
проктит	119
проктосигмоидит	340
левосторонний колит	365
субтотальный колит	519
тотальный колит	710

**Выводы.** Фекальный кальпротектин и  $\alpha$ -ФНО показали высокую диагностическую ценность ввиду высокой информативности, специфичности и чувствительности. Метод определения ФК и  $\alpha$ -ФНО простой в использовании, не требует специальной подготовки пациента к исследованию, отсутствует риск для здоровья пациента. Неинвазивная оценка активности язвенного колита предпочтительна и для врача и для больного, потому что не сопряжена с болевыми ощущениями и потенциальным риском. Неинвазивные методы диагностики могут быть использованы с различной целью: для дифференциальной диагностики, определения активности заболевания, тяжести и прогноза.

Литература

1. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И.Воробьев, И.Л. Халиф.– М.: Миклош, 2008.– С.56–61.
2. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство /В.Т. Ивашкин, Т.Л.Лапина.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.– С.465–470.
3. Foell, D. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage /D. Foell, H.Wittkowski, J.Roth // Gut.– 2009.– 58.– P. 859–868.
4. Joishy, M. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease/ M. Joishy, I. Davies, M. Ahmed // Journal Pediatric Gastroenterology.– 2009.– 48.– P. 48–54.
5. Konikoff, M.R. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease / M.R. Konikoff, L.A. Denson // Inflamm Bowel. Dis.– 2006.– 12.– P. 524–534.
6. McHugh, J.B. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies/ J.B. McHugh, H.D. Appelman, B.J. McKenna // Journal Gastroenterology.– 2007.– 102.– P. 1084–1089.
7. Rodgers, A.D. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease/ A.D. Rodgers, A.G. Cummins // Dig Dis Sci.– 2007.– 52.– P. 2063–2068.

8. *Riis, L.* The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients / L. Riis, I. Vind, S. Vermeire // *Inflamm Bowel Dis.*– 2007.– 13.– P. 24–32.

9. *Schoepfer, A.M.* Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes / A.M. Schoepfer, C.Beglinger, A. Straumann // *Inflamm Bowel Dis.*– 2009.– 15.– P. 1851–1858.

10. *Tibble, J.A.* Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J.A. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger // *Journal Gastroenterology.*– 2000.– 119.– P. 15–22.