

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОГО МАРКЕРА АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПАМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

А.А. МАТЮХИН, А.В. НИКИТИН

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая, д.10, г.Воронеж, Россия, 394036*

Аннотация. Активность неинвазивного маркера воспалительного процесса в толстой кишке используется для оценки клинической, эндоскопической и биологической характеристики язвенного колита и полипов толстой кишки. В данном исследовании изучалась возможность использования неинвазивного маркера – фекального кальпротектина в качестве высокочувствительного метода активности воспалительного процесса в толстой кишке. В исследование было включено 40 пациентов с язвенным колитом и полипами толстой кишки, которым проводилась колоноскопия. У всех пациентов определялась концентрация кальпротектина в образцах кала и оценивалась в зависимости от клинической активности заболевания. Не отмечено значительного повышения уровня кальпротектина у пациентов с полипами толстой кишки $42 \pm 5,6$ мкг/г. Наоборот, концентрация фекального кальпротектина значительно выше у пациентов с язвенным колитом и нарастает у пациентов с высокой степенью активности воспалительного процесса и протяженностью поражения слизистой оболочки толстой кишки. Концентрация уровня кальпротектина коррелирует с протяженностью поражения и активностью воспалительного процесса в толстой кишке, но не с эндоскопической активностью язвенного колита. Использование современной методики применения неинвазивного диагностического маркера воспалительного процесса в кишечнике позволяет диагностировать функциональную и органическую патологию толстой кишки без проведения дополнительных инструментальных исследований.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, кальпротектин, воспалительные заболевания кишечника, полипы толстой кишки.

EXPERIENCE USE OF A NON-INVASIVE MARKER ACTIVITY OF INFLAMMATION IN THE COLON IN PATIENTS WITH COLON POLYPS AND ULCERATIVE COLITIS

A.A. MATYUKHIN, A.V. NIKITIN

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, Russia, 394036

Abstract. The activity of a non-invasive marker of inflammation in the colon is used to evaluate the clinical, endoscopic and biological characteristics of ulcerative colitis and colon polyps. In this study, the authors studied the possibility of using non-invasive marker – a faecal calprotectin as a highly sensitive method in the activity of the inflammatory process in the colon. The study included 40 patients with ulcerative colitis and colon polyps, which a colonoscopy was performed. The concentration of calprotectin in stool samples was determined in all patients and was evaluated according to the clinical activity of the disease. A significant increase in the level of calprotectin in patients with colon polyps $42 \pm 5,6$ $\mu\text{g/g}$ wasn't revealed. On the contrary, the concentration of a faecal calprotectin was significantly higher in patients with ulcerative colitis. This concentration increases in patients with a high degree of inflammatory activity and length of lesions of the mucous membrane of the colon. The concentration of calprotectin level correlates with the extent of lesion and activity of the inflammatory process in the colon, but not with endoscopic activity of ulcerative colitis. The use of modern method of non-invasive diagnostic marker of the inflammatory process in the intestine allows to diagnose functional and organic pathologies of the colon without the supplementary instrumental methods.

Key words: ulcerative colitis, calprotectin, inflammatory bowel disease, polyps of the colon.

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта относятся к хроническим воспалительным заболеваниям с воспалительным процессом стенки, присутствием хронического воспалительного инфильтрата, состоящего из нейтрофилов, лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов. Выделение крови при акте дефекации, неприятные ощущения в прямой кишке, учащение и изменение консистенции стула могут быть единственными симптомами, не носящими постоянный характер [1, 2].

За последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком в структуре онкологических заболеваний он занимает 3-е место [3].

Библиографическая ссылка:

Матюхин А.А., Никитин А.В. Опыт применения неинвазивного маркера активности воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с полипами толстой кишки и язвенным колитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5135.pdf> (дата обращения: 27.03.2015).

Заболеемость полипами толстой кишки, по данным литературных источников, достигает до 49% от общей патологии толстой кишки. В связи с этим возникает необходимость раннего выявления воспалительного процесса в толстой кишке, ворсинчатых новообразований толстой кишки, очагов инвазивной аденокарциномы [6].

Основной причиной трудности ранней диагностики и выявления неопластических образований толстой кишки является отсутствие неинвазивных методов определения активности воспалительного процесса в толстой кишке, популярного среди пациентов и специалистов и имеющем минимальные риски и возможные осложнения [7].

Анализ данных литературы позволяет предположить, что клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника являются нарушением функционального состояния кишечника и проявляются в виде болевых ощущений в животе, нарушениях стула, метеоризма, патологическими выделениями и развитием неопластических процессов

Иммунная система слизистой оболочки толстой кишки является обширной мультиорганной структурой, которая синтезирует антитела всех пяти классов иммуноглобулинов (Ig A, M, G, D, E). В толстой кишке присутствует инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов. Крипты в толстой кишке ассоциируются с избыточным выделением слизи из бокаловидных клеток и ускоренным обновлением эпителиальных клеток [5].

Многочисленные клинические, эндоскопические, гисто-морфологические исследования позволяют сделать вывод, что изменения слизистой оболочки толстой кишки имеют определенный риск в возникновении рака толстой кишки [8, 9].

Наибольший интерес представляют ворсинчатые новообразования толстой кишки в связи с их тенденцией к злокачественному перерождению.

Все полипы делятся на две группы: неопластические и неопластические. Международный центр ВОЗ по гистологической классификации опухолей кишечника рекомендует неопластические полипы называть аденомой и различать: тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы.

По степени морфологической дифференцировки эпителия выделяют следующие группы аденом: слабая, умеренная, выраженная дисплазия [4].

Слабая степень сохраняется архитектура желез и ворсин, уменьшается число бокаловидных клеток, изменение ядра (несколько вытягиваются), число митозов незначительно увеличено.

Умеренная дисплазия характеризуется промежуточными изменениями между слабой и выраженной дисплазией [10].

Выраженная дисплазия-нарушение строения желез и ворсин, ядра располагаются во всех отделах клетки, большое количество митозов, бокаловидные клетки отсутствуют.

Материалы и методы исследования. Данное исследование проводилось с января 2012 года по сентябрь 2012 года на базе гастроэнтерологического отделения БУЗ ВОКБ №1. Все больные дали письменное согласие на обработку персональных данных. На первом этапе скрининга у пациентов с установленным диагнозом язвенный колит и полипы толстой кишки проводились диагностические стандарты исследования: физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования, наличие воспаления в толстой кишке подтверждено гистологическим исследованием.

Клиническая активность заболевания определялась по индексу Rachmilewitz (1989) вычисляемого с помощью балльной системы, объективного характера (частота стула в сутки, примесь крови в стуле, общего состояния больного) и лабораторных данных (уровень гемоглобина, СОЭ). Клинический показатель менее 4 баллов расценивался как состояние ремиссии. Сумма баллов от 5-10 соответствовала низкой, 11-15 баллов средней и более 16 баллов высокой степени клинической активности язвенного колита.

Эндоскопическая активность определялась с помощью индекса (CAI, Rachmilewitz, 1989) и соответствует ремиссии, минимальной, умеренной, выраженной степени активности заболевания, основываясь на изменении сосудистого рисунка слизистой, кровоточивости, присутствии слизисто-гнояного экссудата и изъязвлений. Клиническая активность язвенного колита не всегда коррелирует с эндоскопическими данными.

Концентрация уровня фекального кальпротектина в кале определялась иммуноферментным анализом и использованием поликлональных антител. Кальпротектин высвобождается из нейтрофилов и тканевых макрофагов во время их активации и гибели и вовлекается в активный воспалительный процесс. 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 700 мкг/г.

Результаты и их обсуждение. В исследование включено 40 пациентов (2 группы по 20 человек в каждой, в первую группу входили пациенты с установленным диагнозом *язвенного колита*, во вторую группу с *полипами толстой кишки*). Средний возраст пациентов 45 лет (первая группа 39, вторая 48 лет

Библиографическая ссылка:

Матюхин А.А., Никитин А.В. Опыт применения неинвазивного маркера активности воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с полипами толстой кишки и язвенным колитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5135.pdf> (дата обращения: 27.03.2015).

соответственно). Женщины преобладали в исследовании 61%. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

| Симптомы | Группа 1 (%) | Группа 2 (%) |
|------------------------|--------------|--------------|
| Запоры | - | 13 |
| Кровь в кале | 87 | 29 |
| Боль в животе | 69 | 24 |
| Лихорадка | 53 | 5 |
| Похудание | 67 | 3 |
| Внекишечные проявления | 15 | 14 |

Тубулярные аденомы имели слабовыраженную (39,6%) и умеренную степень дисплазии (42,6%). Тубулярно-ворсинчатые имели умеренную (65%) и тяжелую (23%) степень дисплазии. Ворсинчатые аденомы доля дисплазии умеренной (47%) и тяжелой степени (35%)
Средние концентрация фекального кальпротектина, а также их медианы у пациентов с ЯК и полипами толстой кишки представлены в табл. 2

Таблица 2

Концентрация фекального кальпротектина у пациентов с язвенным колитом и полипами толстой кишки

| | M±m | Me[25:75] |
|--|---------|--------------|
| Пациенты с ЯК | 245±4,6 | 252[231:253] |
| Ремиссия (n=3) | 56±2,1 | 57[52:61] |
| Низкая активность (n=5) | 126±6,3 | 128[122:132] |
| Средняя активность (n=7) | 179±2,9 | 175[165:182] |
| Высокая активность (n=5) | 356±3,7 | 359[352:361] |
| Пациенты с полипами толстой кишки (n=20) | 42±5,6 | 40[34:45] |
| Тубулярные аденомы (n=9) | 34±4,8 | 38[32:40] |
| Тубулярно –ворсинчатые аденомы (n=7) | 45±2,6 | 46[43:48] |
| Ворсинчатые аденомы (n=4) | 77±4,5 | 75[73:79] |

Средняя концентрация уровня фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК составила 245±4,6 мкг/г, что существенно выше показателей у пациентов с аденомами толстой кишки 42±5,6 мкг/г. При этом выявлено, что концентрация фекального кальпротектина положительно коррелирует с клинической активностью воспалительного процесса в толстой кишке и протяженностью поражения, нарастая от дистальных поражений и достигая максимума при тотальном поражении толстой кишки. Пациенты в основном были с умеренной степенью активности язвенного колита.

Проведенное статистическое исследование позволило установить достоверное влияние уровня кальпротектина на протяженность и активность воспалительного процесса в толстой кишке. Выявлена низкая корреляция между аденомами толстой кишки и активностью воспалительного процесса.

Таким образом, кальпротектин позволяет определить активность воспалительного процесса и на ранних этапах провести дифференциальную диагностику без использования дорогих инструментальных методов и занять одно из ведущих мест массового и доступного метода скрининга воспалительных заболеваний толстой кишки и колоректального рака.

Выводы:

1. Фекальный кальпротектин показал высокую диагностическую ценность ввиду высокой информативности, специфичности и чувствительности.

2. Метод определения ФК является полезным инструментом скрининга для выявления пациентов, которым необходимо эндоскопическое исследование для исключения или подтверждения воспалительного заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

Библиографическая ссылка:

Матюхин А.А., Никитин А.В. Опыт применения неинвазивного маркера активности воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с полипами толстой кишки и язвенным колитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5135.pdf> (дата обращения: 27.03.2015).

3. Показатели фекального кальпротектина хорошо коррелируют с лейкоцитами мечеными радиоактивным изотопом, используемым для оценки течения воспалительного процесса в кишечнике и дифференциальной диагностике с органической патологией толстой кишке.

Литература

1. Аруин Л.И., Капулер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х, 1998. С. 69–119.
2. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Москва: Миклош, 2008. С. 56–61.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 465–470.
4. Elkjaer M., Burisch J., Avnstrom S. Development of a Web-based concept for patients with ulcerative colitis and 5-aminosalicylic acid treatment // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010. 22. P. 695–704.
5. Konikoff M.R., Denson L.A. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis.* 2006. 12. P.524–534.
6. McHugh J.B., Appelman H.D., McKenna B.J. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies // *Journal Gastroenterology.* 2007. 102. P. 1084–1089.
7. Moser G., Tillinger W., Sachs G. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995. 7. P. 853–858.
8. Riis L., Vind I., Vermeire S. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients // *Inflamm Bowel Dis.* 2007. 13. P. 24–32.
9. Svaninger G., Nordgren S., Oresland T. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch // *Scand J Gastroenterol.* 1993. 28. P. 695–700.
10. Tibble J.A., Sigthorsson G., Bridger S. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // *Journal Gastroenterology.* 2000. 119. P. 15–22.

References

1. Aruin LI, Kapuler LL, Isakov VA. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika. Moscow: Triada-Kh; 1998. Russian.
2. Vorob'ev GI, Khalif IL. Nespetsificheskie vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika. Moscow: Moscow; 2008. Russian.
3. Ivashkin VT, Lapina TL. Gastroenterologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.
4. Elkjaer M, Burisch J, Avnstrom S. Development of a Web-based concept for patients with ulcerative colitis and 5-aminosalicylic acid treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:695-704.
5. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:524-34.
6. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Journal Gastroenterology.* 2007;102:1084-9.
7. Moser G, Tillinger W, Sachs G. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:853-8.
8. Riis L, Vind I, Vermeire S. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:24-32.
9. Svaninger G, Nordgren S, Oresland T. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:695-700.
10. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Journal Gastroenterology.* 2000;119:15-22.

Библиографическая ссылка:

Матюхин А.А., Никитин А.В. Опыт применения неинвазивного маркера активности воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с полипами толстой кишки и язвенным колитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5135.pdf> (дата обращения: 27.03.2015).