



- 2005. – Vol.18. – P. 25–29.
10. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors / [Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. et al]. // Gut. – 2003. – Vol.52. – P. 1397–1402.
 11. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects / [Lidums I., Lehmann A., Checklin H. et al]. // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 7–13.
 12. Diagnosis and therapy of weakly-acid/non-acidic gastroesophageal reflux disease / [Meining A., Bajbouj M., Stein H.J., Schmid R.M]. // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2005. – Vol. 130. – P. 2266–2269.
 13. Moayyedi P. Gastro-oesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. Talley. J. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 2086–2100.
 14. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial / [Omari T.I., Benninga M.A., Sansom L. et al]. // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 149. – P. 468–474.
 15. Papasavas P.K. Effectiveness of laparoscopic fundoplication in relieving the symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) and eliminating antireflux medical therapy / Papasavas P.K., Keenan R.J., Yeane W.W. // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17. – P. 1200–1205.
 16. Richter J.E. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis / Richter J.E. // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2004. – Vol. 7. – P. 53–58.
 17. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease / Tack J. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 48–54.
 18. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? / [Tack J., Koek G., Demedts I. et al.]. // Am. J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 981–988.

Сведения об авторах:

Степанов Ю.М., д. мед. н., зав. каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО ДГМУ.

Арби Мохаммед, аспирант каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО ДГМУ.

Адрес для переписки:

Степанов Юрий Миронович. 49074, г. Днепрпетровск, пр. Правды, 96, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО.

Тел. : +38(056)2271039

e-mail: stepanov@dsma.dp.ua

УДК 616.348-002:616.34:616-072.7

Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА И ДРУГИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Днепрпетровская государственная медицинская академия

Ключові слова: *неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, фекальний кальпротектин, С-реактивний білок, лейкоцити.*

Ключевые слова: *неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, фекальный кальпротектин, С-реактивный белок, лейкоциты.*

Key words: *ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin, C-reactive protein, leukocytes.*

У хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона здійснено порівняльну оцінку рівнів ФК, клінічних індексів активності запалення, таких як Best і Truelove та інших маркерів (С-реактивного білка і рівня лейкоцитів крові). Отримані результати довели, що індекси Best і Truelove корелюють з низьким ступенем достовірності з такими лабораторними показниками, як С-реактивний білок і рівень лейкоцитів. Між фекальним кальпротектином та більшістю вищезазначених показників, навпаки, встановлено суттєву кореляцію, що вказує на фекальний кальпротектин як високочутливий і надійний маркер діагностики запалення кишечника.

У больних с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона проведена сравнительная оценка уровней фекального кальпротектина, клинических индексов активности воспаления, таких как индексы Best и Truelove и других маркеров (С-реактивного белка и уровня лейкоцитов крови). Полученные результаты доказали, что индексы Best и Truelove коррелировали с низкой степенью достоверности с такими лабораторными показателями, как С-реактивный белок и уровень лейкоцитов. Между фекальным кальпротектином и большинством вышеуказанных показателей, наоборот, установлена существенная корреляция, что указывает на фекальный кальпротектин как на высокочувствительный и надежный маркер диагностики воспаления кишечника.

In patients with ulcerative colitis and Crohn's disease there was performed comparative estimation of fecal calprotectin levels, clinical indexes of the inflammation activities such as indexes Best and Truelove and the others markers, such as, C-reactive protein and level of leukocytes in blood. The received results have proved, that indexes Best and Truelove correlated with low degree of validity with such laboratory factor as C-reactive protein and level of leukocytes. Between fecal calprotectin and majority of the above-mentioned factors, on the contrary, there was established essential correlation, that points that fecal calprotectin is the high-sensitive and reliable marker in diagnostics of bowel inflammation.

В последние десятилетия наметилась негативная тенденция к росту числа хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Так, по данным разных

авторов, ежегодно регистрируют от 2 до 11 новых случаев заболевания неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) на 100 тыс. населения [5,11], причем



темпы прироста БК преобладают над приростом НЯК во всех странах [7] – так называемое омоложение болезни. И хотя уровень заболеваемости ХВЗК значительно ниже других патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тяжесть и непредсказуемость их течения ставит актуальность изучения данной группы заболеваний на одно из первых мест в гастроэнтерологии [1]. Учитывая вышесказанное, а также неутешительный прогноз, длительную потерю трудоспособности, высокий уровень инвалидизации, НЯК и БК требуют назначения адекватной фармакотерапии сразу же после постановки диагноза [1,4].

В большинстве стран, в качестве критериев тяжести состояния больного, используют так называемые клинические индексы активности ХВЗК. Индексы активности служат для объективизации стадии заболевания и его течения, и обычно выражаются в баллах, включающих, как правило, клинические и/или эндоскопические изменения. Так, в 1955 г. S. Truelove и L. Witts предложили клиническую классификацию степени тяжести НЯК по трем степеням [15]. Индекс Truelove и Witts в модификации ESPGHAN, Rachmilewitz, Schroeder до настоящего времени используется в клинической практике, т. к. прост и удобен в применении, хотя и имеет ряд недостатков [15]. Поскольку одним из критериев, используемых для определения индекса Truelove, является эндоскопическая оценка состояния слизистой кишечника, то, соответственно, проведение этого инвазивного исследования является обязательным, что не всегда возможно в силу многочисленных факторов.

Что касается БК, то существует несколько индексов для определения степени тяжести этой патологии, но наиболее информативным и широко используемым считается индекс Best (CAI), который был разработан в рамках международного исследования [10]. При его расчёте, в отличие от индекса Truelove, используются только клинические (а не эндоскопические) критерии. Индекс Best определяется по сумме нескольких параметров, а именно наличия боли в животе, напряжения мышц живота при осмотре, оценки общего самочувствия, уровня температуры тела, показателей гематокрита, дефицита массы тела. Однако без соответствующего опыта этот индекс также достаточно сложен в применении и имеет ряд недостатков, связанных с необходимостью фиксировать общее самочувствие пациента, частоту стула, наличие и интенсивность боли в животе, необходимостью определения уровня гематокрита непосредственно в день подсчета индекса.

Поэтому индекс Best далеко не всегда подходит для рутинного и повседневного использования во всех клинических учреждениях и обычно определяется в специализированных медицинских центрах и гастроэнтерологических стационарах.

В настоящее время, в дополнение к клиническим индексам, для оценки степени тяжести ХВЗК широко используется уровень С-реактивного белка крови (СРБ) и повышение уровня лейкоцитов в крови. Безусловно, СРБ и уровень лейкоцитов являются легкоопределяемыми параметрами и система их оценки доступна для любого уровня оказания медицинской помощи [1,4,5,6]. Однако при этом необходимо помнить,

что СРБ, как и лейкоцитоз, являются неспецифическими воспалительными маркерами, повышаясь при многих заболеваниях других органов и систем [13]. Более того, не каждая степень тяжести ХВЗК имеет четкую количественную характеристику повышения СРБ и лейкоцитов.

Поэтому в последние годы были разработаны так называемые фекальные маркеры интестинального воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин (ФК) [14]. Имея происхождение непосредственно из лейкоцитов очага воспаления, ФК является достаточно точным маркером воспалительных изменений в кишечнике. Проведенные нами ранее диагностические исследования [9] позволили определить высокую корреляционную зависимость между уровнями фекального кальпротектина у больных ХВЗК и активностью воспаления, установленной согласно эндоскопическим и гистологическим критериям.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить зависимость между уровнями ФК у больных НЯК и БК и клиническими индексами оценки кишечного воспаления Truelove и Best, а также соответствие уровней ФК и показателей СРБ и лейкоцитов в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 111 человек, из которых у 48 диагностирован НЯК, у 32 выявлена БК, 31 пациент без каких-либо заболеваний кишечника составили контрольную группу. Возраст пациентов колебался от 18 до 64 лет. При этом, женщин в исследовании было 57 (51,4%), мужчин – 54 (48,6%) без достоверных различий между группами исследования ($p > 0,5$).

Все пациенты имели диагнозы ХВЗК, которые были установлены с учетом их жалоб, данных анамнеза, а также на основании утвержденных стандартов обследования пациентов с патологией кишечника [4]: проведена фиброколоноскопия или сигмоскопия кишечника (колоноскопами Pentax FC-38FJ (Япония), Olympus SF-IL (Япония)). Степень воспаления оценивалась на основании выявленных эндоскопических и морфологических изменений слизистой кишечника [2,3,7,8,12]. Степень тяжести течения заболевания у всех пациентов с НЯК устанавливалась в соответствии с клиническими критериями Truelove, у пациентов с БК – с учетом индекса Best. Корреляция между тяжестью течения НЯК и индексом Truelove составляла $r=0,86$ ($p < 0,001$), между степенью тяжести БК и индексом Best – $r=0,79$ ($p < 0,001$). В исследование включались больные с ХВЗК различных степеней тяжести и стадии заболевания (обострения или ремиссии). Группы пациентов с НЯК и БК сопоставимыми по степени тяжести течения заболевания ($p > 0,80$).

Всем пациентам с ХВЗК, а также пациентам контрольной группы были определены уровни СРБ и лейкоцитов.

Уровни ФК определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирмы BUHLMANN (Швейцария) на приборе Humanrider (Германия). Образцы кала для определения уровня ФК были собраны в те же дни, в которые у пациентов определялись уровни СРБ, показатели лейкоцитов крови и СОЭ.



Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ Statistica v6.1®. Для сравнения количественных признаков использовались параметрические и непараметрические критерии (при парном сравнении – критерий Стьюдента и Манна-Уитни, при множественном – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA). Сравнение относительных величин выполнялось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между признаками рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущем исследовании [9] нами были выявлены повышенные уровни ФК у больных ХВЗК по сравнению с аналогичными показателями у лиц без воспалительных заболеваний толстой кишки ($p < 0,05$). Поэтому вполне логичным стал вопрос о том, насколько уровень ФК коррелирует с другими маркерами кишечного воспаления.

Анализ индекса Best у больных БК показал следующие результаты (рис. 1). У больных, степень тяжести которых клинически была определена как легкая, средние показатели индекса Best составили $151,5 \pm 5,61$, при средней степени тяжести показатели увеличились в 1,6 раза (до $240,6 \pm 16,33$; $p < 0,001$), при тяжелом течении БК – превышали уровень легкой степени заболевания в 2 раза ($p < 0,001$), БК средней степени тяжести – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

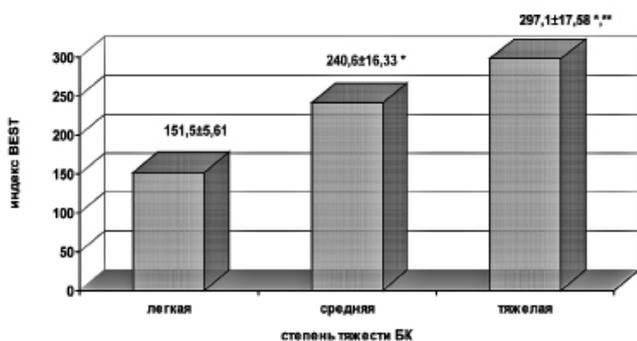


Рис. 1. Показатели индекса Best у больных БК в зависимости от степени тяжести течения заболевания.

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с легкой степенью БК, ** – $p < 0,05$ по сравнению со средней степенью БК.

При оценке показателей СРБ у больных с ХВЗК (рис. 2) и пациентов контрольной группы получены следующие результаты. Средний уровень СРБ в контрольной группе пациентов составил $1,30 \pm 0,38$ мг/л, в группе больных НЯК – $4,05 \pm 0,45$ мг/л ($p < 0,001$ по сравнению с контролем), у больных БК – $3,36 \pm 0,44$ мг/л ($p < 0,001$ по сравнению с контролем, $p > 0,20$ между группами больных с ХВЗК). То есть, при ХВЗК отмечается существенное (в 2,5–3 раза) повышение концентрации СРБ в крови, по сравнению с пациентами без каких-либо заболеваний кишечника.

При этом установлена прямая корреляция между содержанием СРБ в крови и тяжестью течения НЯК ($r = 0,35$; $p < 0,05$). У пациентов легкой степени тяжести НЯК концен-

трация СРБ составила $2,94 \pm 0,67$ мг/л, при средней степени тяжести показатель увеличился до $4,25 \pm 0,77$ мг/л ($p > 0,10$), при тяжелом течении НЯК – до $5,44 \pm 0,62$ мг/л ($p < 0,05$ по сравнению с легким течением; $p > 0,3$ – со средней степенью тяжести) (рис. 2).

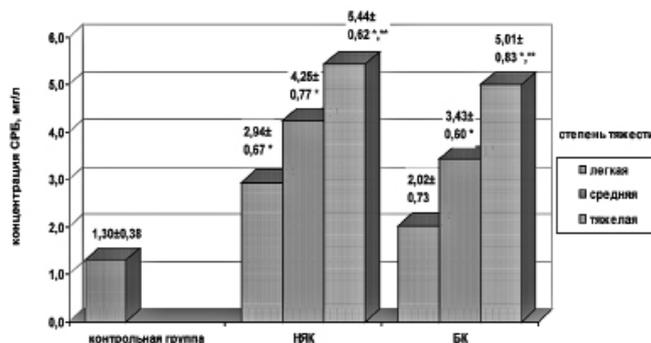


Рис. 2. Показатели СРБ у пациентов с ХВЗК различной степени тяжести.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – $p < 0,05$ по сравнению с легким течением заболевания.

В группе больных БК установлены аналогичные закономерности: средняя концентрация СРБ у больных с легким течением составила $2,02 \pm 0,73$ мг/л, у больных со средней степенью тяжести БК – $3,43 \pm 0,60$ мг/л ($p > 0,1$) и при тяжелом течении заболевания – $5,01 \pm 0,83$ мг/л ($p < 0,05$ по сравнению с легким течением; $p > 0,10$ – со средней степенью тяжести). Корреляционная взаимосвязь между содержанием СРБ в крови и тяжестью течения БК также была прямой и достоверной ($r = 0,47$; $p < 0,01$).

Таким образом, можно утверждать, что не установлено достоверных различий между уровнями СРБ у пациентов с ХВЗК со средней и тяжелой степенью течения заболевания – отмечалась лишь тенденция к повышению показателя при утяжелении состояния ($p > 0,1$). В то же время, концентрации СРБ при указанных степенях тяжести ХВЗК существенно превышали соответствующие показатели у пациентов контрольной группы ($p < 0,05-0,001$).

Уровень лейкоцитов в крови больных с ХВЗК был повышенным, по сравнению с пациентами контрольной группы ($6,54 \pm 0,24 \cdot 10^9$), в том числе, при НЯК средние показатели составляли – $7,59 \pm 0,43 \cdot 10^9$ ($p < 0,05$ с контролем), при БК – $7,33 \pm 0,39 \cdot 10^9$ ($p < 0,10$). Средний уровень лейкоцитов в крови при легкой ($6,44 \pm 0,64 \cdot 10^9$) и средней ($7,69 \pm 0,68 \cdot 10^9$) степени НЯК несущественно ($p > 0,10$) отличался от показателя контрольной группы, а при тяжелой – увеличивался в 1,4 раза до $9,26 \pm 0,67 \cdot 10^9$ ($p < 0,001$). В группе БК отмечались аналогичные тенденции: при легкой ($5,92 \pm 0,36 \cdot 10^9$) и средней ($7,47 \pm 0,60 \cdot 10^9$) степени тяжести заболевания показатели достоверно не отличались от уровня контрольной группы ($p > 0,10$), возрастая при тяжелом течении БК до $8,84 \pm 0,76 \cdot 10^9$ ($p < 0,01$). Таким образом, повышение уровня лейкоцитов в крови больных с легким и средним течением БК и НЯК, по сравнению с группой контроля, было несущественным и носило характер тенденции ($p > 0,10$), в то время как при тяжелом течении заболеваний отмечалась устой-

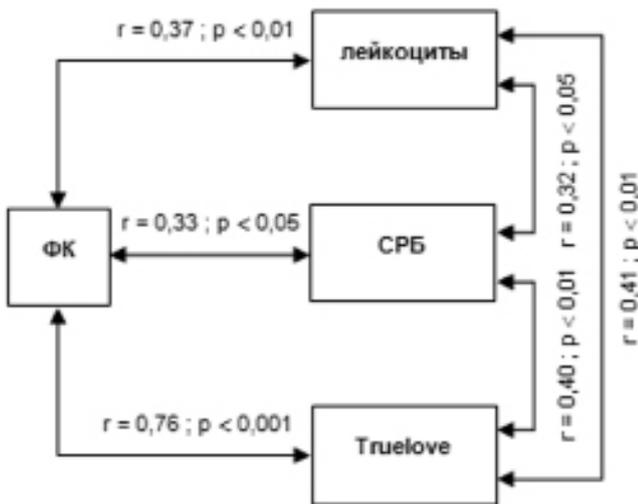


Рис. 3. Корреляция между уровнями ФК и другими показателями воспаления у больных с НЯК.

чивая взаимосвязь: коэффициенты корреляции составили $r=0,41$ ($p<0,01$) при НЯК и $r=0,49$ ($p<0,01$) при БК.

При сравнении различных маркеров воспаления в группе больных с НЯК тесная корреляция выявлена только между уровнями ФК и индексом TrueLove ($r=0,76$; $p<0,001$) (рис. 3). В остальных случаях было установлено наличие прямых, достоверных ($p<0,05-0,01$), но слабых корреляционных связей: корреляция уровней лейкоцитов и СРБ с ФК составляла $r=0,37$ и $r=0,33$, с индексом TrueLove – $r=0,41$ и $r=0,40$ соответственно.

Корреляционные взаимосвязи были установлены при сравнении указанных выше показателей воспаления в группе больных БК (рис. 4): существенная корреляция отмечалась между уровнем ФК и индексом Best ($r=0,73$; $p<0,001$), ФК и содержанием лейкоцитов в крови ($r=0,62$; $p<0,001$), индексом Best и уровнем лейкоцитов ($r=0,61$; $p<0,001$), ФК и СРБ ($r=0,47$; $p<0,01$). Взаимосвязь СРБ с уровнем лейкоцитов и индексом Best была статистически незначимой ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало наличие тесной корреляции ФК с клиническими индексами активности воспаления (Best, TrueLove), что подчеркивает высокую информативность и диагностическую ценность ФК при оценке степени тяжести больных с ХВЗК.

При этом, в отличие от индексов активности воспаления, уровни ФК достоверно коррелируют со всеми другими маркерами воспаления (содержанием лейкоцитов в крови, СРБ), что позволяет считать ФК более предпочтительным показателем, по сравнению с существующими, в оценке степени выраженности воспалительного процесса у больных ХВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Адлер Г.; [пер. с нем. А.А. Шенгулина]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 528 с.
2. Аруин Л. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. – М.:

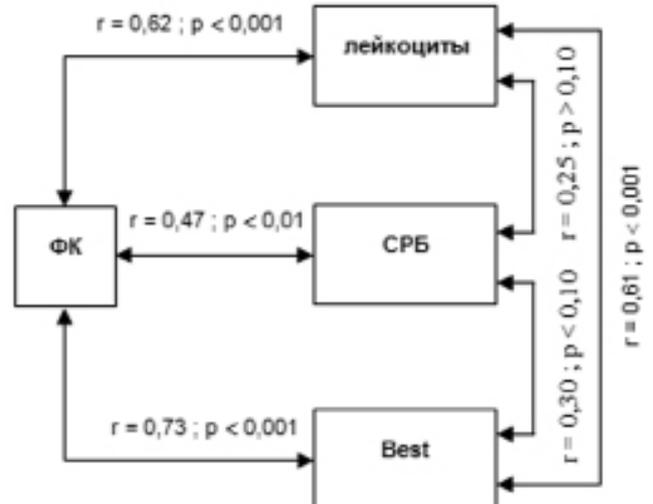


Рис. 4. Корреляция между уровнями ФК и другими показателями воспаления у больных.

Триада-Х, 1998. – 484 с.

3. Веселов В. Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона. Эндоскопические индексы активности / Веселов В.В., Васильченко А.В. // Клиническая эндоскопия. – 2006. – № 3 (9). – С. 15–17
4. Григорьев П. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения / Григорьев П.Я., Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. // Практик. врач. – 1998. – № 2. – С. 2–13
5. Звягинцева Т. Сучасні підходи до діагностики хронічних захворювань кишечника / Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. // Укр. терапевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 44–48.
6. Комаров Ф. Неспецифический язвенный колит / Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.
7. Маржатка З. Терминология, определение терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта, 3 изд. / Маржатка З. – Hamburg, Germany: Normed Verlag, 1996. – 135 с.
8. Ноздрин В. Экспресс-гистология: учебное пособие, 4-е изд., дополненное, переработанное / Ноздрин В.И. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 208 с.
9. Степанов Ю. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 44–48.
10. Best W.R. Development of a Crohn's disease activity index // National Cooperative Crohn's Disease Study / Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. // Gastroenterology. – 1976. – № 70. – P. 439–444.
11. Kefalides P.T. Ulcerative colitis: diagnosis and management / Kefalides P.T., Hanauer S.B. // Hospital Physician. – 2002. – № 5. – P. 53–63.
12. Lee D.S. The Role of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease / Lee D.S. // Medscape Gastroenterology Journal. – 2001. – № 3 (5). – P. 45–52.
13. Roseth A.G. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of healing in patients with inflammatory bowel disease / Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. // Scandinavian University Press. – 2004. – № 39. – P. 1017–1020.
14. Tibble J. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / Tibble J., Sigthorsson G., Bridger S. // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 15–22
15. Truelove SC. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial / Truelove SC, Witts LJ. // Br Med J. – 1955. – № 2 (4947). – P. 1041–1048.

Сведения об авторах:

Степанов Ю.М., д. мед. н., зав. каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО ДГМУ.
Федорова Н.С., аспирант каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО ДГМУ.

Адрес для переписки:

Степанов Юрий Миронович. 49074, г. Днепрпетровск, пр. Правды, 96, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»,
Тел. : +38(056)2271039, e-mail: stepanov@dsma.dp.ua, octyabrina_n@mail.ru