



УДК 616-006.6+616-071+616.34-002

DOI: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872

Степанов Ю.М., Псарьова І.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника

For cite: *Hastroenterolohiya*. 2017;51:56-63. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872

Резюме. Хронічні запальні захворювання кишечника, а саме неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона, привертають увагу як лікарів, так і науковців у всьому світі. Відзначена тенденція до зростання числа тяжких, резистентних до лікування форм захворювань, ускладнень та оперативних втручань, що призводять до інвалідизації пацієнтів молодого, працездатного віку. Проблема діагностики запальних захворювань кишечника дотепер залишається однією з найбільш важко вирішуваних у гастроентерологічній практиці. У статті відображені питання діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона). Показані можливості інструментальних та лабораторних методів досліджень. Приділено увагу неінвазивним методам діагностики — визначенню фекального кальпротектину, лактоферину, лізоциму, еластази, мієлопероксидази, α_1 -антитрипсину. Пошук літератури проводився із застосуванням бази даних PubMed, MedLine, EMBASE.

Ключові слова: обзор; виразковий коліт; хвороба Крона; фекальний кальпротектин; лактоферин; лізоцим; еластаза; мієлопероксидаза; α_1 -антитрипсин

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК), а саме неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), привертають увагу як лікарів, так і науковців у всьому світі. Це обумовлено тим, що майже 1,5 млн осіб у США та понад 2 млн — у Європі страждають від ХЗЗК. Незважаючи на прогрес, що досягнуто останніми десятиріччями, щодо вивчення патогенезу цих захворювань, причина їх залишається невідомою, тому етіологічної терапії не існує. Крім того, відзначена тенденція до зростання числа тяжких, резистентних до лікування форм захворювань, ускладнень та оперативних втручань, що призводять до інвалідизації пацієнтів молодого, працездатного віку.

ХЗЗК характеризуються наявністю запально-деструктивних змін у кишечнику і рецидивуючим перебігом [1].

ХК розвивається сегментарно, у всіх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і вражає всі шари стінки кишечника [2].

НВК, як правило, починається з прямої кишки і звідти поширюється на всі відділи товстого кишечника, вражаючи в основному його слизову оболонку [3, 4, 23].

Проблема діагностики запальних захворювань кишечника вважається важкою та актуальною з урахуван-

ням значної поширеності даної патології. Поширеність НВК становить 70–150 на 100 тис. населення в країнах Західної Європи. Щорічно реєструється 6–15 нових випадків захворювання на 100 тис. населення [5]. Кількість хворих на ХК у світі дещо менша — 50–70 випадків на 100 тис. населення, але ситуація прогресивно погіршується, і останніми десятиріччями їх кількість збільшилася в декілька разів [24]. Крім того, питання діагностики кишкової патології викликають деякі труднощі серед практикуючих лікарів загального профілю.

Дослідження останніх років спрямовані на розробку адекватних методів діагностики та лікування ХЗЗК, метою яких є досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії захворювань, запобігання рецидивам і покращання якості життя хворих.

Поліморфізм клінічної маніфестації хвороб, різноманітність форм залежно від локалізації ураження, тяжкості перебігу, наявності позакишкових проявів та ускладнень потребують колегіального вирішення стратегії лікування хворих на ХЗЗК за участю гастроентерологів і хірургів-проктологів.

У 2000 році засновано Європейську організацію хвороби Крона та виразкового коліту, до складу якої

увійшли провідні спеціалісти з проблеми ЗЗК. Основні завдання цієї організації — сприяння проведенню наукових досліджень, навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, створення єдиного погляду на проблему ЗЗК, що сприяє оптимізації лікування хворих. Перший Європейський консенсус із діагностики та лікування ХЗЗК було опубліковано у 2006 році. Наступного року деякі положення консенсусу було переглянуто та доповнено на підставі результатів нових клінічних досліджень, що відображено в консенсусі 2010 року [6].

Діагностика ХЗЗК базується на повсюдно прийнятих стандартах: стандартні методи обстеження, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), печінкові та ниркові проби, копрограма, бактеріологічний посів калу на мікрофлору кишечника), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, іригографія [4, 5, 7, 8]. При тяжкому перебігу захворювання для виключення токсичної дилатації товстого кишечника слід проводити оглядову рентгенографію черевної порожнини [25].

Проте на сьогодні головне місце в діагностиці НВК і ХК займають ендоскопічний і морфологічний методи [9–12], що дозволяють візуально та морфологічно оцінити ступінь активності процесу і визначити його поширеність. Але навіть виконані ендоскопічне та морфологічне дослідження кишечника не завжди спроможні забезпечити точність установленого діагнозу і підтвердити або спростувати наявність запалення [13, 26]. Інколи буває важко отримати зразки тканини хворого під час дослідження, а в деяких випадках — і взагалі неможливо. Існує досить багато факторів, що заважають цьому, наприклад відсутність ретельної підготовки кишечника, тяжкий стан хворого та інше. Тому така складна та багатообіцяюча процедура, як фіброколоноскопія, далеко не завжди ставить останню крапку в діагностичному пошуку лікарів [14]. Вищезазначене також належить і до морфологічних аналізів. Неретельно взяті зразки слизової оболонки, погана їх якість сприяють тому, що морфологи також не можуть визначитись зі станом кишечника і, таким чином, ніяк не допомагають клініцистам у діагностичному пошуку. Не слід забувати при цьому, що «морфологічний вирок» залежить тільки від лікаря-морфолога, його досвіду та знань, тому про об'єктивність результатів дослідження можна казати лише взагалі і далеко не в кожному разі.

Незважаючи на велику кількість і різноманітність діагностичних тестів і процедур, що використовуються для визначення стану кишечника, установа й оцінка кишкового запалення залишаються важкою задачею. Навіть виконане ендоскопічне та морфологічне дослідження кишечника не завжди спроможні забезпечити точність установленого діагнозу і підтвердити або спростувати наявність запалення. Тому лікарі гостро відчувають потребу у впровадженні високоякісного, нескладного та доступного методу, що швидко та з високим відсотком точності буде допомагати їм із визначенням стану кишечника [13, 26].

Також розроблено декілька індексів оцінки активності запалення, таких як запропонований Best-індекс

активності ХК (CDAI), індекс активності НВК (UCAI) та індекс активності Harvey — Bradsaw, в основі яких лежить сукупність даних фізикальних, лабораторних та інструментальних методів дослідження [15, 16, 27, 28].

Використання клінічних індексів запалення, наприклад індексу активності хвороби Крона за Best, індексу активності неспецифічного виразкового коліту за Truelove і Wittz або індексу активності Harvey — Bradsaw, більше відображає якість життя пацієнта, ніж ступінь запалення слизової оболонки [17, 29, 30]. Тобто загальноприйняті методи та алгоритми діагностики, що використовуються протягом багатьох років, мають обмежені можливості.

Більш перспективними і високочутливими методами оцінки ступеня кишкового запалення вважаються кількісні визначення в калі α_1 -антитрипсину, нейтрофільної еластази, фактора некроза пухлини та інших неінвазивних маркерів місцевого запалення, збільшення вмісту яких засновано на підвищенні дифузії плазмових протеїнів, нейтрофілів у кишкову стінку при запаленні [4, 17].

α_1 -антитрипсин діє як первинний інгібітор еластази поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів (PMN-еластази) і секретується під час запалення, знижуючи протеолітичну активність PMN-еластази в місці запалення. Крім того, через утворення комплексу інгібує групу серинових протеаз, що беруть участь в утворенні згустку, трипсину, хімотрипсину і т.п. Таким чином, α_1 -антитрипсин грає важливу роль в антизапальній відповіді. α_1 -антитрипсин — лінійний глікопротеїн із молекулярною масою 52 кДа (394 амінокислотні залишки), із вільним цистеїновим залишком і трьома бічними вуглеводними ланцюгами. Синтезується переважно в печінці, а також макрофагами, моноцитами та епітеліальними клітинами слизової оболонки кишечника. α_1 -антитрипсин є основним інгібітором серинових протеаз у плазмі людини. Також доведено, що фекальний α_1 -антитрипсин — важливий маркер інтестинальної втрати білка та підвищеної проникності кишечника, оскільки він стійкий до деградації в кишечнику за рахунок своєї антипротеолітичної активності. Крім того, вимірювання концентрації фекального α_1 -антитрипсину використовують для оцінки та моніторингу хронічних запальних захворювань кишечника. У клінічній практиці оцінка кліренсу α_1 -антитрипсину (співвідношення рівнів α_1 -антитрипсину в калі та крові) краща порівняно з єдиним визначенням у калі: хибнонегативні та хибнопозитивні результати знижуються на 21 %. Метод більш чутливий порівняно з рутинними методами і сприяє визначенню концентрації білка в супернатантах клітинних культур, а також успішному розпізнаванню як печінкової, так і кишкової форми α_1 -антитрипсину. Даний метод — перспективна альтернатива методу радіальної імунодифузії, особливо при великій втраті білка. Комбінація двох типів специфічних антитіл знижує кількість хибнонегативних результатів, гарантуючи надійну діагностику. Показаннями до призначення α_1 -антитрипсину в калі та крові є синдром втрати білка через кишечник та порушення

інтестинальної проникності; хвороба Крона; некротичний ентероколіт; запалення вірусного, бактеріального або алергічного походження. Таким чином, це новий, простий у використанні та неінвазивний тест для визначення інтестинальної втрати білка.

Ці методи є більш специфічними, не вимагають спеціальної підготовки хворого перед дослідженням і мають неінвазивний характер. Крім того, точність результатів даних методик високо корелює з ендоскопічними та гістологічними даними оцінки ступеня вираженості кишкового запалення [8, 31]. Однак висока нестабільність цих протеїнів у матеріалі і неможливість тривалого зберігання із збереженням початкових концентрацій не дають змоги використовувати ці методики як рутинні тести.

У країнах Західної Європи золотим стандартом аналізу активності запалення при запальних захворюваннях кишечника вважається метод оцінки фекальної екскреції лейкоцитів, мічених індієм-111 або технецієм-99 [32]. Метод базується на доведеній активній міграції нейтрофілів із кровотоку в уражений кишечник, що в разі загострення хронічних запальних захворювань кишечника збільшується в 10 і більше разів [33]. Пацієнту попередньо внутрішньовенно вводять суспензію лейкоцитів, мічених вищевказаними нуклідами, середній вміст гранулоцитів у введеному препараті становить $1,4 \cdot 10^8$ /мл, потім проводиться серія абдомінальних сцинтиграм: через 30 хвилин, 1 годину, 3 та 24 години з моменту внутрішньовенної ін'єкції [33]. Також пацієнт збирає всі порції калу протягом 3 діб, і згодом в умовах радіонуклідної лабораторії роблять оцінку екскреції мічених лейкоцитів. Точність діагностики вищевказаного методу досить висока і становить, за даними різних авторів, від 48 до 92 %, у середньому — 84,5 %. Більше того, абдомінальна сцинтиграфія, що виконують після ін'єкції мічених лейкоцитів, може використовуватися для визначення наявності, розташування і протяжності кишкового запалення, та вимірювання тридобової фекальної екскреції мічених індієм-111 лейкоцитів забезпечує пряму кількісну оцінку кишкового запалення [34]. Як бачимо, метод оцінки фекальної екскреції мічених лейкоцитів достатньо високоінформативний та показує багатообіцяючі результати. Але разом із тим він досить складний у проведенні, вимагає технічно оснащеної лабораторії, спеціальної підготовки медичного персоналу. Крім того, під час дослідження пацієнт піддається дії іонізуючого випромінювання 8,5–17 мілізівертів (mSv), тобто дози, еквівалентної або навіть більшої, ніж рентгенологічне дослідження з барієм. Це обмежує його використання в дітей, підлітків та жінок дітородного віку. Також не можна не враховувати високу вартість самих радіонуклідів, що в результаті робить метод економічно невідповідним — близько 300 фунтів на одного пацієнта [32, 35].

До того ж є практичні проблеми з отримання всіх фекалій хворого за 3 доби. Таким чином, незважаючи на високу інформативність, метод оцінки фекальної екскреції лейкоцитів, мічених індієм-111, має обме-

жені можливості для проведення і не може бути розглянутий як скринінг дослідження. Тому постійно йде пошук нових методів діагностики, що відповідають основним вимогам, таким як простота проведення, відсутність спеціальної підготовки пацієнта до дослідження, відсутність супутнього ризику для здоров'я хворого, неінвазивність, високі чутливість і специфічність, економічна доступність, особливо у випадках необхідності диференціальної діагностики хронічних запальних і функціональних захворювань кишечника.

В Україні, Росії та інших країнах СНД у хворих на ХЗЗК значно поширено проведення аналізу крові на СРБ та підвищення рівня лейкоцитів у крові. Безумовно, СРБ і рівень лейкоцитів вважаються легко визначними параметрами і система їх оцінки доступна при будь-якому рівні надання медичної допомоги [1, 18–20, 36–39].

У здорових осіб С-реактивний білок знаходиться в сироватці в концентрації 5 мг/л. Зростання його рівня є неспецифічною реакцією і починається до розвитку клінічних ознак захворювання. Доведено прямий зв'язок між зміною рівня СРБ і тяжкістю клінічних проявів запалення [39–41]. Відзначається певна кореляція між активністю хвороби Крона або виразкового коліту і ступенем підвищення СРБ.

Щодо функціональних розладів в організмі людини, то при цих станах рівень СРБ не змінюється. Саме тому дотепер СРБ вважався найчутливішим і специфічним клініко-лабораторним індикатором запалення та некрозу [37].

Проте при всьому вищевказаному головним недоліком цього методу є те, що рівень СРБ вказує на наявність запального процесу, але не вказує на його локалізацію. Високі концентрації СРБ можуть спостерігатись як і при ХЗЗК, так і при багатьох інших патологіях, не пов'язаних із ШКТ. Окрім того, при ХК підвищення СРБ корелює зі ступенем вираженості запального процесу, а при НВК подібна тенденція не спостерігається [36, 42].

Ідеальний лабораторний метод дослідження, на думку провідних фахівців, повинен відповідати таким вимогам: бути простим, швидким, відносно недорогим, специфічним для даного захворювання, давати можливість оцінювати активність хвороби та здійснювати моніторинг ефективності терапії, а також прогнозувати ймовірність рецидивів.

Хоча в рутинній практиці дотепер не впроваджено визначення фекальних маркерів, зокрема кальпротектину, поліморфноядерної еластази, лактоферину, методом імуноферментного аналізу, ці малоінвазивні методи заслуговують на увагу, і в комбінації з оцінкою СРБ та клінічних даних можуть бути використані для визначення активності та протяжності патологічного процесу при ЗЗК [6]. Отже, **лактоферин** — поліфункціональний білок родини трансферинів. Лактоферин є глобулярним глікопротеїном із молекулярною масою близько 80 кДа і широко представленим у різних секреторних рідинах, таких як молоко, слина, секрет носових залоз. Лактоферин є представником системи неспецифічного

гуморального імунітету, регулює функції імункомпетентних клітин і належить до білків гострої фази запалення. Лактоферин наявний у слизу кишечника більше, ніж в інших біологічних рідинах, чинить певну антибактеріальну дію та має стійкість до протеолізу в калі. Він експресується активованими нейтрофілами, і його виявлення в калі свідчить про наявність запалення слизової оболонки товстої кишки [43]. Як встановлено R. Sidhu та співавт. (Велика Британія) та L. Langhorst зі співавт. (Німеччина), концентрація лактоферину в калі хворих на НВК та ХК перевищує таку в пацієнтів із синдромом подразненої кишки (СПК). Лактоферин може бути виявлений за допомогою простих і недорогих методів імуноферментного аналізу, оскільки він має відмінну стабільність у калі протягом 4 днів. Фекальний лактоферин вимірюється за допомогою ELISA на одному зразку калу. Концентрація фекального лактоферину у здорових осіб становить $1,45 \pm 0,40$ $\mu\text{g/g}$ фекалій. При запаленні концентрація лактоферину може зростати до кількох сотень [44]. Чутливість та специфічність фекального лактоферину для виразкового коліту становили 92 та 88 % відповідно, а для хвороби Крона — 92 та 80 % відповідно [45].

Рівень фекального лактоферину може значно підвищуватися до клінічно очевидного рецидиву і може бути добрим маркером для прогнозування наступних спалахів запальних захворювань кишечника. Визначення лактоферину використовують для моніторингу активності виразкового коліту та хвороби Крона і як метод диференціальної діагностики хвороби Крона та СПК [45–48].

Значний інтерес дослідників спрямований на визначення фекального кальпротектину у хворих на ХЗК. **Кальпротектин** — кальцій- та цинкзв'язуючий білок, що міститься в цитоплазмі нейтрофілів та макрофагів. Він звільняється з клітин при стресі або пошкодженні та потрапляє в калові маси. Одне з перших досліджень кальпротектину було проведено в Норвегії в 1997 р. A.G. Roseth et al. Було оцінено вміст фекального кальпротектину в пацієнтів з активним НВК, неактивним НВК та в контрольній групі. Його вміст становив відповідно 68, 11,5 та 6 мг/л. Був зроблений висновок щодо можливості застосування фекального кальпротектину як маркер активності захворювання (рис. 1) [49–51].

У дослідженні J. Tibble et al. (2000) було встановлено, що з урахуванням верхньої норми вмісту фекального кальпротектину 30 мг/л даний тест має 100% чутливість і 97% специфічність у диференціації між ХК та СПК [52, 53].

Дослідження кальпротектину та лактоферину в калі пацієнтів, які після колоноскопії були розподілені на групи — із СПК та ХЗК, показало, що чутливість фекальних тестів для кальпротектину становила 100 %, для лактоферину — 78 %; специфічність була, навпаки, дещо вищою для лактоферину. Був зроблений висновок, що швидкі фекальні тести можуть бути добрими неінвазивними методами для виключення ХЗК, особливо на етапі первинної медичної допомо-

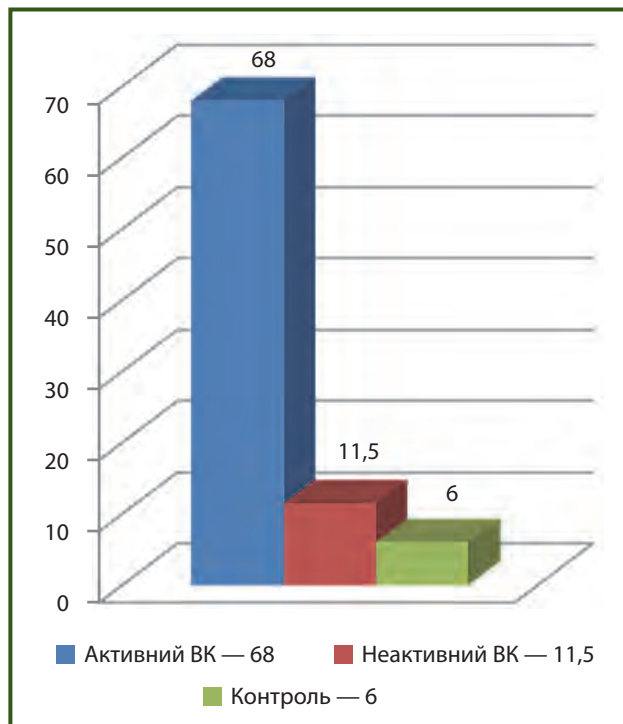


Рисунок 1 — Вміст фекального кальпротектину в пацієнтів із різними формами виразкового коліту [9]

ги (Otten С.М., 2008) [6, 54]. Оцінка чутливості та специфічності підвищення фекального кальпротектину, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), рівня С-реактивного білка, одночасного підвищення С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів у диференціальній діагностиці ХК і СПК була проведена в дослідженні S. Dolvani et al. Його результати: чутливість становила відповідно 100, 79, 77, 50 %; специфічність — 79, 67, 70, 84 %. Авторами роботи був зроблений висновок про переваги використання саме кальпротектину як лабораторного маркера (рис. 2).

Фекальний кальпротектин є маркером інтестинального запалення і дозволяє неінвазивно диференціювати синдром подразненого кишечника і запальні захворювання кишечника, дає можливість монітувати перебіг хвороби/терапію хвороби Крона та виразкового коліту, є потенційним скринінговим маркером колоректальної неоплазії. Визначення фекального кальпротектину дає можливість отримати перші результати без радіологічного та ендоскопічного дослідження, оскільки його рівень також корелює з гістологічною та ендоскопічною оцінкою активності хвороби Крона та виразкового коліту, як і з визначенням екскреції мічених ізотопом індію-111 нейтрофілів, що вважають золотим стандартом в оцінці активності запальних захворювань кишечника. Але ізотопний метод дуже дорогий, вимагає госпіталізації пацієнта, до того ж за експозицією радіоактивної речовини непридатний для дітей та вагітних.

Детальне вивчення діагностичного значення фекального кальпротектину було проведено у 2008–2010 рр. на

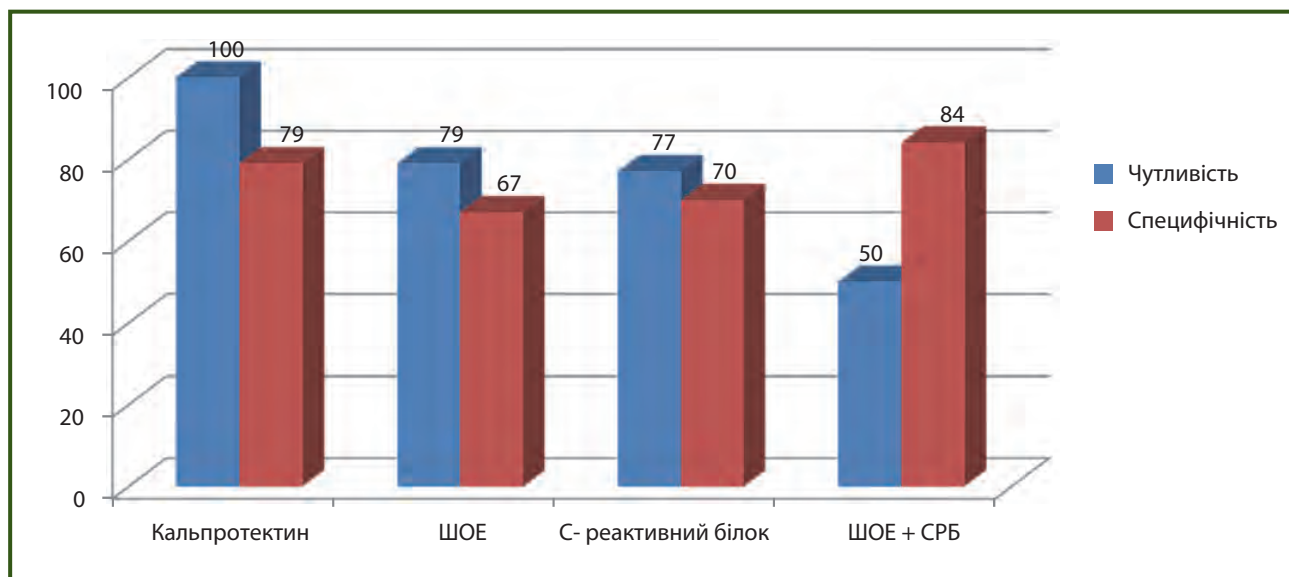


Рисунок 2 — Порівняльна оцінка чутливості та специфічності різних лабораторних маркерів [9]

кафедри гастроентерології та терапії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Перевагами визначення фекального кальпротектину є те, що метод має високу діагностичну цінність: низька концентрація в калі означає відсутність органічного захворювання кишечника (специфічність для синдрому подразненого кишечника — 100 %); чутливість для хвороби Крона становить до 100 %, специфічність — 97 %; відмічаються висока стабільність фекального кальпротектину в калі протягом декількох днів; неінвазивність (метод знижує кількість болючих досліджень), швидкість.

Показаннями до визначення фекального кальпротектину є диференціальна діагностика хвороби Крона та СПК; оцінка стадії/ступеня запальних захворювань кишечника; параметр моніторингу хвороби Крона, виразкового коліту, пацієнтів після видалення поліпів [21].

В іншому дослідженні проводилось вивчення фекальної поліморфнонуклеарної (ПМН) еластази. Слизова оболонка кишки при ЗЗК дифузно й інтенсивно інфільтрована лімфоцитами, плазмочитами та нейтрофільними лейкоцитами, що продукують лактоферин, лізоцим, еластазу, мієлопероксидазу та кальпротектин. **ПМН-еластаза** — це глікопротеїн із групи серинових протеаз. ПМН-еластаза була визначена у двох незалежних популяціях із запальним захворюванням кишечника. Проводилось дослідження в пацієнтів із хворобою Крона та в пацієнтів із НВК із різним ступенем активності. Рівні ПМН-еластази в плазмі були статистично значимо вищі в пацієнтів з активним, ніж із неактивним ступенем запалення. Рівень ПМН-еластази в калі був також вищим у пацієнтів із хворобою Крона і активним НВК, але різниця досягла значень тільки при хворобі Крона. Маркер запальних захворювань може викликати серйозні пошкодження в місці секреції. Особливо це стосується хвороби Крона, характеризується зростанням фагоцитарної активності та підвищеною

секрецією ПМН-еластази і інших лізосомальних ферментів. Показаннями для визначення ПМН-еластази є: активація хвороби Крона і диференціальна діагностика хвороби Крона та СПК [22].

Було встановлено, що при активних формах НВК та ХК усі ці показники є значно вищими, ніж при неактивних формах ХЗЗК та при СПК. Діагностична цінність при ХЗЗК була такою: фекальний кальпротектин — 80,0 %, фекальний лактоферин — 80,0 %, фекальна поліморфнонуклеарна еластаза — 74,1 %, сироватковий СРБ — 80,0 %. Було відмічено, що найбільшу діагностичну цінність для ХК мало визначення кальпротектину (81,4 %), для НВК — лактоферину (83,3 %) [9, 22].

У дослідженні Н. Silbege та співавт. (2005) була проведена оцінка діагностичної значущості фекальних кальпротектину, лактоферину, фекального лізоциму, мієлопероксидази, поліморфнонуклеарної еластази в диференціальній діагностиці між СПК та ХЗЗК. **Лізоцим у калі (мурамідаза)** — білок із молекулярною масою 15 кДа, має бактерицидну активність, належить до групи лужних глікозидаз. Лізоцим продукується гранулоцитами, моноцитами та макрофагами. Основне джерело лізоциму в калі — інтестинальні гранулоцити. Він може визначатися в запальному інфільтраті в гострий період хвороби Крона. Також лізоцим активно секретується мононуклеарами в просвіт кишки. Є рАНСА-антигеном, антитіла до нього з високою частотою відмічаються при запальних захворюваннях кишечника, наприклад при виразковому коліті. Це дослідження було зроблено з метою визначити, чи є вимірювання фекального лізоциму корисним для визначення активності хвороби при запальних захворюваннях кишечника. Фекальні концентрації лізоциму були значно більші при хворобі Крона та виразковому коліті, ніж у контрольній групі. При виразковому коліті концентрація фекального лізоциму була збільшена в активній стадії запалення порівняно з неактивною стадією. Вимірювання фекального лізоциму мало допомагає

в діагностиці та визначенні активності хвороби запального захворювання загалом, але воно може бути корисним для діагностики й оцінки активності пошкодження ободової кишки при запальних захворюваннях кишечника, а також для диференціації СПК із ХЗЗК [34].

Показаннями до призначення фекального лізоциму є: діагностика та моніторинг хвороби Крона; бактеріальні, вірусні, алергічні та аутоімунні запальні захворювання кишечника; диференціальна діагностика СПК та запальних захворювань кишечника [55, 56].

Останнім часом все більше уваги привертає дослідження **фекальної мієлопероксидази**. Гранули нейтрофілів містять велику кількість різних ферментів. Мієлопероксидаза каталізує окислення з утворенням токсичних для мікроорганізмів перекисних продуктів. Ефективність руйнуючої бактерії дії посилюється під дією еластази поліморфноядерних лейкоцитів. Концентрація мієлопероксидази також пропорційна кількості нейтрофілів у межах цієї ділянки. Петерсон та інші виявили зв'язок між рівнями фекальної мієлопероксидази та гістологічними показниками активності захворювання у хворих на виразковий коліт [57, 58]. Аналогічним чином Вагнер та інші показали, що фекальна мієлопероксидаза потенційно може бути використана як сурогатний маркер успішного результату лікування у хворих на запальні захворювання кишечника, подібно до кальпротектину. Визначення мієлопероксидази в калі відображає активність хвороби Крона та виразкового коліту [59].

Подальші дослідження необхідні, щоб визначити клінічну роль фекальної мієлопероксидази при запальних захворюваннях кишечника.

Дана інформація завжди корисна для лікуючих лікарів, оскільки це впливає на тактику лікування, його тривалість і зачіпає такі економічні питання, як тривалість перебування хворого в стаціонарі, вартість лікування і в кінцевому підсумку визначає його ефективність.

Ми розглянули потенційні фекальні біомаркери запальних захворювань кишечника і оцінили їх корисність в діапазоні клінічних застосувань. Пошук літератури проводився із застосуванням бази даних PubMed, MEDLAIN та Embase.

На завершення слід сказати, що проблема диференціальної діагностики запальних захворювань кишечника є важливою та актуальною. Її золотим стандартом є використання інструментальних методів. Проте все більшої популярності та поширення набуває використання фекальних маркерів оцінки запального процесу в кишечнику.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Adler G. *Bolezn Krona i yazvenny kolit [Crohn's disease and ulcerative colitis]*. Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 528 p. (in Russian).
2. Ivashkin VT, Shifrin OS. *Contemporary approaches to the treatment of Crohn's disease. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002;2:67-73. (in Russian).
3. Belousov EA. *Yazvenny kolit i bolezn Krona [Ulcerative colitis and Crohn's disease]*. Tver: Triada; 2002. 128 p. (in Russian).
4. Stepanov YuM, Fedorova NS. *The real state and prospects in the diagnostics of intestinal diseases. Suchasna gastroenterologiya*. 2010;1(51):109-114. (in Ukrainian).
5. Stepanov YuM, Scherbynina MB, Kononov IN. *Suchasni metodi doslidzhenya v gastroenterologii: Metod. posib. [Contemporary methods in gastroenterology. Guidelines]*. Dnipropetrovs'k; 2006. 155 p. (in Ukrainian).
6. Stepanov Yu.M., Boyko T.Y. *Chvoroba Krona: suchasni pidchodi do diagnostiki ta likuvannya [Crohn's disease: contemporary approaches to diagnostics and treatment]*. Dnipropetrovs'k; 2014. 31 p. (in Ukrainian).
7. Mostovoy YuM. *Suchasni klasifikacii ta standarti likuvannya rozpovsdzhenich zachvoruvan vnutrishnich organiv [Contemporary standards of classification and treatment of internal diseases of internal organs]*. Vinnitsa; 2008. 462 p. (in Ukrainian).
8. Svintsitskyi AS. *Diagnostika ta likuvannya poshirenich zachvoruvan organiv travlennya: Navchalnyi posibnik [Diagnosis and treatment of common diseases of the digestive system. Guidelines]*. Kyiv: Medknyha; 2007. 296 p. (in Ukrainian).
9. Budzak IJ. *On the problem of differential diagnosis of inflammatory and functional bowel diseases. Suchasna gastroenterologiya*. 2013;2(48):81-85. (in Ukrainian).
10. Marzhatka Z. *Terminologiya, opredelenie terminov i diagnosticheskie kriterii v endoskopii pishevaritel'nogo trakta [Terminology, definitions and diagnostic criteria in the endoscopy of the digestive tract]*. Hamburg (Germany): Normed Verlag; 1996. 123 p.
11. Nozdrin VI. *Express histologiya [Express histology]: Uchebnoe posobie. Manual, 4th edition, enlarged, revised*. Moscow: "Honey. Inf. Agency"; 2008. 208 p. (in Russian).
12. Sergienko AI. *Features of the treatment of ulcerative colitis with liver damage. Ukr. Therapeutic Journal*. 2005;1:32-38. (in Ukrainian).
13. Sergienko AI. *Ranni proyavi i difirenciyna diagnostika chronichnih zapalnih zahvoruvan kischechnika [Early manifestations and differential diagnostics of chronic inflammatory bowel diseases]*. Zaporozhye: Wild Field; 2005. 157-163 p. (in Ukrainian).
14. Vasilchenko AV. *Ways of improving of the efficiency of diagnostics of diseases of the colon during colonoscopy. Abstract*; 2002. 19 p.
15. Grigoriev G. *Functional constipation and irritable bowel syndrome: differential diagnosis and treatment. Vrach*. 2006;2:3-6. (in Russian).
16. Krylova EA. *Changes of biochemical parameters in Crohn's disease and ulcerative colitis. Clean. hir*. 2003;11:153-155. (in Ukrainian).
17. Golyshcheva SV, Meshalkina IY, Grigorieva GA. *Valuation and forecasting of quality of life in patients with inflammatory bowel disease as a result of long-term monitoring. Gastroenterologiya*. 2005;1-2:32-36. (in Russian).
18. Grigoriev PY, Ivashkin VT, Komarov FI. *Standards (protocols) of diagnostics and treatment of diseases of the digestive system. Praktikumushhij vrach*. 1998;2:2-13. (in Russian).
19. Zvyagintseva TD, Grydnyeva SV. *Contemporary approaches to diagnosis of chronic bowel disease. Ukr. therapeutic journal*. 2005;2:44-48. (in Ukrainian).

20. Komarov FI, Osadchuk AM, Osadchuk MA. Nespecificeskij yazvennij kolit [Ulcerative colitis]. M.: Medical News Agency Ltd; 2008. 256 p. (in Russian).
21. Lazebnik L, Huseynov ZM, Efremov LI. Fecal calprotectin as a biomarker of the effectiveness of various medical vmeschatelstv in patients with inflammatory diseases kishechnika. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2013;8.
22. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos G. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *J Gastroenterol*. 2008;103:162-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01556.x.
23. Kefalides PT, Hanauer SB. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *Hospital Physician*. 2002;June:53-63.
24. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterol*. 2006;130:1377-90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
25. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostic of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1670-89. doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.001.
26. Lee DS. The Role of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. *Medscape Gastroenterology J*. 2001;3(5):34-8.
27. Roseth AG, Aadland E, Fagerhol MK, et al. Assessment of neutrophil dominating protein calprotectin in feces. *J Gastroenterol*. 1992;27:793-8.
28. Scholmerich J. Future developments in diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(31):101-14. PMID: 10690590
29. Best WR, Becktel JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study*. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44. PMID: 1248701
30. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem*. 2003;49:1-6. doi: 10.1148/radiol.2261021292.
31. Becker W, Fischbach W, Weppler M, et al. Radiolabelled granulocytes in inflammatory bowel disease: diagnostic possibilities and clinical indications. *Nucl Med Commun*. 1988;9:693-701. PMID: 3062507
32. Lorens MH. Inflammatory bowel disease. *Lab. Diagnostics*. 2001;40.
33. Saverymuttu SH, Camilleri M, Rees H, et al. Indium 111 Granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal Indium 111 Granulocyte Excretion. *Gastroenterol*. 1986;90:1121-8.
34. Silberer H, Kuppers B, Mickisch O, et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab*. 2005;51:117-26.
35. Sherwood RA. Faecal Markers of Gastrointestinal Inflammation. *Journal of Clinical Pathology*. 2012;65(11):981-5. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200901. Epub 2012 Jul 19.
36. Aqbal D, Abdallah A, Bolloso E, et al. Role of C-reactive Protein in Inflammatory Bowel Disease. *Georgetown University. Jouanl of Health Sciences*. 2007;4(1):34-6.
37. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(4):409-12.
38. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Current Practices and Recent Advances. *Transl Res*. 2012;159(4):313-25. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.001. Epub 2012 Feb 1.
39. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet*. 2005;77:64-77. doi: 10.1086/431366.
40. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):661-5.
41. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57(11):1518-23. doi: 10.1136/gut.2007.146357. Epub 2008 Jun 19.
42. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, et al. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-protein serum level. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1100-5. doi: 10.1002/ibd.20178.
43. Angriman I, Scarpa M, D'Incà R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007;381:63-8. doi: 10.1016/j.cca.2007.02.025.
44. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Biological Activity Markers in Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):247-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03184.x.
45. Dai J, Liu WZ, Zhao YP, Hu YB, Ge ZZ. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:1440-4. doi: 10.1080/00365520701427094.
46. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D. et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1309-14. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x.
47. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:32-9. doi: 10.1002/ibd.20275.
48. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Criblez DH, Seibold F. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1697-706. doi: 10.1007/s10350-007-0303-9.
49. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58(2):176-80. PMID: 9144308
50. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1017-20. doi: 10.1080/00365520410007971.
51. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):524-34. PMID: 16775498
52. Tibbie JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):15-22. PMID: 10889150

53. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2001;7:460-5. doi: 10.3748/wjg.v7.i4.460

54. Otten CM, Kok L, Witteman BJ et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(9):1275-1280. doi: 10.1515/CCLM.2008.246.

55. Van der Sluys Veer A, et al. Fecal lysozyme in assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(3):590-5. PMID: 9539656

56. Pang T, Leach ST, Katz T, Day AS, Ooi CY. Fecal biomarkers of intestinal health and disease in children. *Front Pediatr.* 2014 Jan 28;2:6. doi: 10.3389/fped.2014.00006.

57. Peterson CG, Eklund E, Taha Y, Raab Y, Carlson M. A new method for the quantification of neutrophil and eosinophil cationic proteins in feces: establishment of normal levels and clinical application in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1755-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05837.x.

58. Peterson CG, Sangfelt P, Wagner M, Hansson T, Lettesjö H, Carlson M. Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:810-20. doi: 10.1080/00365510701452838.

59. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5584-9. PMID: 18810778

Отримано 18.01.2017 ■

Степанов Ю.М., Псарева И.В.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Роль биомаркеров в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника

Резюме. Хронические воспалительные заболевания кишечника, а именно неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, привлекают внимание как врачей, так и ученых во всем мире. Отмечена тенденция к росту числа тяжелых, резистентных к лечению форм заболеваний, осложнений и оперативных вмешательств, которые приводят к инвалидизации пациентов молодого, работоспособного возраста. Проблема диагностики воспалительных заболеваний кишечника до настоящего времени остается одной из самых трудно решаемых в гастроэнтерологической практике. В статье отображены вопросы диагностики хронических воспалительных заболева-

ний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона). Показаны возможности инструментальных и лабораторных методов исследований. Уделено внимание неинвазивным методам диагностики — определению фекального кальпротектина, лактоферрина, лизоцима, эластазы, миелопероксидазы, α_1 -антитрипсина. Поиск литературы проводился с использованием базы данных PubMed, MedLine, EMBASE.

Ключевые слова: обзор; язвенный колит; болезнь Крона; фекальный кальпротектин; лактоферрин; лизоцим; эластаза; миелопероксидаза; α_1 -антитрипсин

Yu.M. Stepanov, I.V. Psareva

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The role of biomarkers in the diagnostics of chronic inflammatory bowel diseases

Abstract. Chronic inflammatory bowel diseases, namely ulcerative colitis and Crohn's disease, attracted the attention of both doctors and scientists all over the world. There was a trend to an increase in the number of severe, treatment-resistant forms of diseases, complications and surgical interventions that lead to disability in the young, working-age patients. The article shows the problems in the diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease). The possibilities of instrumental and labora-

tory methods of study are shown. Attention is paid to non-invasive diagnostic methods — determination of faecal calprotectin, lactoferrin, lysozyme, elastase, myeloperoxidase, A1-antitrypsin. A literature search was conducted using databases Pub Med, MedLine, EMBASE.

Keywords: overview; ulcerative colitis; Crohn's disease; faecal calprotectin; lactoferrin; lysozyme; elastase; myeloperoxidase; α_1 -antitrypsin