

© МИХАЙЛОВА Е. И., 2006

ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛПРОТЕКТИН В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

МИХАЙЛОВА Е. И.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Резюме. Калпротектин – белок, содержащийся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Основным моментом, на котором сфокусировано внимание большинства исследователей, явилась возможность использования фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера в скрининговой диагностике колоректального рака, дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний и синдрома раздраженного кишечника, а также при мониторинге активности язвенного колита и болезни Крона. Характеристиками этого теста, определенными при рассмотрении клинической применимости, была его высокая чувствительность и относительно низкая специфичность. Он считается более точным индикатором патологического процесса, прежде всего, воспалительного, чем СОЭ и С-реактивный белок, и позволяет эффективно исключить органическую патологию кишечника. Пока имеются немногочисленные данные о том, что однократно полученное значение концентрации фекального калпротектина менее 60 мкг/г избавляет от необходимости дальнейшего проведения более углубленного обследования больного для исключения болезни Крона и язвенного колита. Было доказано, что у пациентов с клинической ремиссией заболевания уровень калпротектина выше 150 мкг/г может служить предвестником рецидива в ближайшие несколько месяцев с чувствительностью более 80%.

Ключевые слова: фекальный калпротектин, неинвазивная диагностика, воспалительные заболевания кишечника.

Abstract. Calprotectin is a protein contained in large quantities in cytoplasm of neutrophilic granulocytes, activated macrophages and, to a lesser extent, in monocytes. Fecal calprotectin estimation has been studied as a noninvasive marker in intestinal inflammatory and neoplastic conditions. The clinical situations in adults where it has been proposed to be useful are, in screening for colorectal cancer, diagnosis of “organic” gastrointestinal disease in patients with persisting gastrointestinal symptoms and in monitoring disease activity in inflammatory bowel disease. Characteristics of this test, determined when considering its clinical applicability, were its high sensitivity and relatively low specificity. It is considered to be a more accurate indicator of pathologic process, first of all inflammatory, than erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, and effectively excludes organic bowel pathology. Not numerous for the present data show that a single stool calprotectin value lower than 60 mcg/g obviates the necessity for further deeper investigation to exclude Crohn’s disease and ulcerative colitis. Fecal calprotectin values above 150 mcg/g may be used to predict disease relapse within a few months with over 80% sensitivity.

Актуальность исследования неинвазивных тестов дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника

Диагностика заболеваний кишечника остается актуальной проблемой гастроэнтероло-

гии, так как распространенность функциональной и органической патологии кишечника неуклонно растет. Принципиальное значение для выбора стратегии лечения имеет разграничение функциональной и органической патологии кишечника, что нередко затруднительно сделать по клиническим данным. На ранних стадиях опухолевого процесса и при незначительной или умеренной активности воспалительных заболеваний кишечника отсутствуют

Адрес для корреспонденции: 2246 027, г. Гомель, ул. Головацкого, д.21, кв.81, тел. 8 (0232) 48 55 58, e-mail: elena.mikhailova@tut.by. - Михайлова Е. И.

патогномоничные симптомы, которые позволили бы дифференцировать органическую патологию от функциональной. Общепринятые лабораторные показатели остаются недостаточно информативными и неспецифичными [1, 2].

Синдром раздраженного кишечника относится к числу наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Согласно результатам проспективных и эпидемиологических исследований, заболевание встречается у 15-20% лиц в популяции, преимущественно в молодом, социально активном возрасте. На синдром раздраженного кишечника приходится 12% обращений за первичной медицинской помощью и 28% направлений к врачам-гастроэнтерологам [3].

В настоящий момент стандартными критериями, применяемыми в диагностике синдрома раздраженного кишечника, являются Римские критерии III. Они позволяют успешно идентифицировать большинство пациентов с этой патологией. Однако у части больных с «кишечными» жалобами диагноз остается неясным и возникает необходимость в дальнейшем их обследовании для исключения всех других, прежде всего, воспалительных заболеваний кишечника. С целью обеспечения этого условия необходимо, следовательно, применить чрезвычайно обширный лабораторно-инструментальный арсенал, используемый в гастроэнтерологии, включая биопсию различных отделов кишечника, что нереально на сегодняшний день для большей части популяции, страдающей синдромом раздраженного кишечника. По этой причине достоверный диагноз синдрома раздраженного кишечника остается одним из самых дорогостоящих в современной гастроэнтерологии, в связи с чем имеется необходимость в поиске быстрого и неинвазивного теста, который явился бы «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике синдрома раздраженного кишечника и органической патологии кишечника.

Фекальный калпротектин – цитоплазматический белок нейтрофилов

В последние годы в зарубежной печати появились результаты (пока еще немно-

численных исследований), предлагающие фекальный калпротектин в качестве скринингового теста органической патологии желудочно-кишечного тракта. Калпротектин – белок, содержащийся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Его концентрацию измеряют в кале с помощью метода иммуноферментного анализа (ELISA).

Калпротектин был впервые выделен из гранулоцитов М.К. Fagerhol с соавторами [4] и назван L_1 -белком, но позже переименован в калпротектин из-за своих антимикробных способностей и связи с кальцием. Это гетеросложный белок, состоящий из двух тяжелых звеньев (L_1H) и одного легкого звена (L_1L), которые соединены нековалентной связью. Калпротектин играет регуляторную роль в воспалительном процессе и обладает антимикробными и антипролиферирующими возможностями. По своим бактерицидным и фунгицидным свойствам он не уступает многим антибиотикам [2, 4]. Высвобождение калпротектина из клетки происходит во время ее гибели. Как было доказано, С-терминальная связь L_1H -звена идентична N-терминалу пептидов и известна как нейтрофильная иммобилизирующая активность (NIF), которая зависит от фосфоризации и способствует накоплению гранулоцитов в зоне воспаления, после гибели которых калпротектин, лишая микроорганизмы цинка, реализует свои антимикробные свойства [4].

Интерес к калпротектину как маркеру воспаления, локализованного в кишечнике, возник после того, как была доказана возможность диагностики воспалительных заболеваний кишечника с помощью абдоминального сканирования лейкоцитов, меченных индием (^{111}In) [2, 4]. Эти данные навели на мысль, что миграция гранулоцитов в слизистую кишечника в условиях воспалительного процесса может проявляться в повышенных уровнях белка этих клеток в каловых массах. По данным других исследователей, основным источником калпротектина в нормальной слизистой кишечника являются эозинофилы [4]. Однако относительно большие уровни калпро-

тектина обнаруживают и в кале здоровых людей – в 6 раз выше уровней плазмы. Это совпадает с данными, предполагающими, что у здоровых людей большинство циркулирующих нейтрофилов мигрирует через слизистую мембрану кишечной стенки, завершая таким образом свое существование [2, 4]. Последующий лизис нейтрофилов в кишечном тракте и высвобождение клеточного калпротектина определяют в среднем у здоровых людей уровень фекального калпротектина в пределах 50 мкг/г [4].

Основным моментом, на котором было сфокусировано внимание большинства исследователей, явилось разграничение с помощью фекального калпротектина функциональной и органической патологии кишечника. Характеристиками этого теста, определенными при рассмотрении его клинической применимости, была его высокая чувствительность и относительно низкая специфичность. Он считается более точным индикатором патологического процесса, прежде всего воспалительного, чем СОЭ и С-реактивный белок и, вероятно, позволяет эффективно исключить органическую патологию кишечника. Пока имеются еще немногочисленные данные о том, что однократно полученное значение концентрации фекального калпротектина менее 60 мкг/г избавляет от необходимости дальнейшего проведения более углубленного обследования больного для исключения болезни Крона и язвенного колита [3].

Уровень фекального калпротектина при болезни Крона

Обследуя 73 пациентов, Dolwani S. с соавторами показали, что медиана значений концентрации фекального калпротектина в группе пациентов с болезнью Крона в активной фазе, группе пациентов с синдромом раздраженного кишечника и в группе здоровых добровольцев составила 227 мкг/г, 19 мкг/г и 10 мкг/г соответственно ($p < 0,0001$) с чувствительностью теста, равной 84%, специфичностью – 96%, прогностической ценностью положительного результата теста – 95% и прогностической ценностью отрицательного ре-

зультата теста – 85% [3]. Значения СОЭ > 10 мм/ч имели значительно меньшую чувствительность (67%), специфичность составила 95%; а повышенные значения СРБ > 6 мг/л имели большую чувствительность (92%), но значительно меньшую специфичность (43%). Взятые вместе повышенные значения СОЭ и СРБ показали 100% специфичность, но гораздо меньшую чувствительность, равную 67% [3]. Стоит подчеркнуть, что некоторые пациенты с очевидно ложноположительным повышенным фекальным калпротектином (21%) имели необъяснимые кишечные и внекишечные расстройства. В двух случаях симптоматика более походила на мультисистемные нарушения, чем на воспаление, ограниченное желудочно-кишечным трактом. Это согласуется с исследованиями, демонстрирующими, что концентрация калпротектина в плазме повышена при других воспалительных состояниях, таких, как ревматоидный артрит, волчанка и сепсис. У одного пациента был отягощенный семейный анамнез по болезни Крона вместе с подобными же симптомами, хотя диагноз традиционными методами у него и не был установлен, что сопоставимо с результатами исследований членов семей, в которых имелся больной болезнью Крона, и может отражать врожденное отклонение от нормы, остановленную в развитии болезнь или же стадию ее развития. Однако основную часть ложноположительной группы составили все-таки шесть пациентов с диагнозом синдрома раздраженного кишечника, что сходно с полученными данными в контрольной СРК-группе, где уровни фекального калпротектина у некоторых пациентов также превышали 60 мкг/г. Это подтверждает аргумент в пользу все чаще звучащей в настоящее время версии о гетерогенности этого состояния. В дальнейшем полезно было бы охарактеризовать эту группу посредством наблюдения по прошествии длительного времени. В то же время концентрация фекального калпротектина выше уровня в 60 мкг/г позволила спрогнозировать все девять случаев органической патологии кишечника, выявленной при ирригоскопии, а также те ее шесть случаев, которые она изначально выявить не позволила [3].

Исходя из имеющихся данных представляется целесообразной диагностика воспалительных заболеваний кишечника среди субпопуляции с повышенным риском такой патологии кишечника, т.е. среди больных, предъявляющих жалобы, возможные как при функциональной, так и органической патологии.

По предварительным данным нашего исследования, калпротектин был повышен у 8 из 10 больных неспецифическим язвенным колитом и только у 3 из 21 пациента, страдающего синдромом раздраженного кишечника ($\chi^2 = 10,07$, $p < 0,005$).

Уровень фекального калпротектина при неспецифическом язвенном колите

Costa F. с соавторами, наблюдая в течение года 79 больных воспалительными заболеваниями кишечника (38 пациентов с болезнью Крона и 41 больной язвенным колитом), также обнаружил, что медиана концентрации фекального калпротектина у них значительно превышала норму и составила 220,3 мкг/г у пациентов с болезнью Крона и 150,7 мкг/г у больных язвенным колитом. Однако среднее значение фекального калпротектина у пациентов с болезнью Крона в активной фазе оказалось на уровне 220,1 мкг/г по сравнению с 220,5 мкг/г у больных без рецидива ($p = 0,395$). Аналогичные цифры для пациентов с язвенным колитом составили 220,6 мкг/г и 67,0 мкг/г соответственно ($p < 0,0001$) [5]. Эти данные согласуются с результатами исследования Roseth A. с соавторами, которые установили, что уровень фекального калпротектина достоверно зависит от активности язвенного колита, определенной эндоскопически и гистологически [6].

Динамика уровня фекального калпротектина при различной активности воспалительных заболеваний кишечника

«Золотым стандартом» при определении активности язвенного колита в последние годы принято считать выделение с калом меченных радиоактивным индием нейтрофилов, однако высокая стоимость и опасность радиоактивного облучения позволяют использовать

их только в научных целях [7]. В этой связи необходимо отметить, что, по мнению Saverymattu S. с соавторами, индекс активности воспалительных заболеваний кишечника плохо коррелирует с выделением меченных радиоактивным индием нейтрофилов в образцах кала больных с этой патологией и не может служить показателем эндоскопической и гистологической ремиссии [8]. В то же время имеются сведения о хорошей корреляции между концентрацией фекального калпротектина и выделением меченных радиоактивным индием нейтрофилов в образцах кала у больных воспалительными заболеваниями кишечника [7]. Roseth A. с соавторами, исследуя в течение 6 месяцев 45 больных (28 имели язвенный колит и 17 – болезнь Крона), обнаружили, что у пациентов с эндоскопической и гистологической ремиссией уровень фекального калпротектина был в пределах нормы и колебался в пределах от 1 мг/л до 50 мг/л со средним показателем 18 мг/л, возрастая при появлении обострения в среднем до 5000 мг/л. Уровень фекального калпротектина на стадии ремиссии у больных болезнью Крона (35 мг/л) был выше, нежели у пациентов с язвенным колитом (16 мг/л) [9]. Следовательно, фекальный калпротектин можно использовать не только для диагностики воспалительных заболеваний кишечника, но и как прогностический маркер их рецидивов. Так, Costa F. с соавторами обнаружили, что пограничное значение концентрации фекального калпротектина 150 мкг/г обеспечивает чувствительность, равную 89%, специфичность – 82%, положительную прогностическую ценность – 81%, а отрицательную прогностическую ценность – 90% в прогнозировании рецидивов у пациентов с язвенным колитом. В том же исследовании у пациентов с болезнью Крона чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили 87%, 43%, 50%, и 83% соответственно [5]. Tibble J. с соавт. также показал, что клиническая ремиссия язвенного колита с низким уровнем фекального калпротектина (50 мг/л) имеет лучший прогноз, чем с высоким в соотношении, как 13%-ый риск против 85%-го на предстоя-

ший год [10]. Bitton A. и сотрудники считают, что наиболее важным показателем обострения воспалительных заболеваний кишечника является плазмоцитоз, который может указывать и на скрытое обострение, в большинстве случаев трансформирующееся затем в клинически выраженное [1]. Возможно, и в исследовании Tibble J с соавторами [10] высокий уровень фекального калпротектина, наблюдавшийся у отдельных больных с предполагаемой низкой активностью, соответствовал латентному воспалению, что, к сожалению, не было доказано эндоскопически.

Таким образом, у пациентов с неактивной фазой воспалительных заболеваний кишечника, особенно у пациентов с язвенным колитом, концентрация фекального калпротектина имеет высокую ценность в прогнозировании рецидива. Выбранный Costa F. с соавторами уровень в 150 мкг/г в три раза превышал верхнюю границу нормы и обеспечил наиболее высокую комбинированную чувствительность и специфичность в прогнозировании рецидива как при воспалительных заболеваниях кишечника в целом, так и при язвенном колите и болезни Крона по отдельности.

Ценность лабораторных показателей (СОЭ, СРБ) в прогнозировании клинического рецидива при воспалительных заболеваниях кишечника в целом не подтвердилась. Costa F. с соавторами обнаружили значимую разницу лишь для СОЭ у пациентов с болезнью Крона. Тем не менее, возможные комбинации кальпротектина, СОЭ и СРБ не увеличили прогностической ценности по сравнению с кальпротектином, взятым отдельно [1, 5].

Установлено, что ремиссия за период исследования сохранилась у 50% пациентов с болезнью Крона и 19% у пациентов с язвенным колитом из числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, имеющих в состоянии клинической ремиссии высокий уровень калпротектина (>150 мкг/г) [5]. Так как течение болезни Крона более агрессивно, можно предположить, что у пациентов с этой патологией имеет место более низкая частота поражения толстой кишки, чем и можно частично объяснить эту разницу. Па-

тологические изменения тонкой кишки могли остаться недиагностированными, учитывая недостаточный объем исследований.

При многофакторном анализе обнаружено, что некоторые параметры (индекс активности болезни Крона – ИАБК, индекс активности язвенного колита – ИАЯК, курение) играли роль потенциальных искажающих переменных в прогнозировании клинического рецидива в группе пациентов с болезнью Крона, где коэффициент риска снизился с 4 до 2,2, в то время как при язвенном колите это значение возросло с 12,8 до 14,4 [5]. Следовательно, эти данные лишь частично подтверждают результаты Tibble J. с соавторами, которые сообщали, что калпротектин является одинаково надежным в прогнозировании рецидивов как при язвенном колите, так и при болезни Крона [10]. И хотя необходимы дальнейшие исследования на большем числе пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, результаты заслуживают обсуждения.

При воспалительных заболеваниях кишечника концентрация калпротектина оказывается надежным показателем воспаления слизистой оболочки, хотя корреляция и была продемонстрирована посредством эндоскопической и гистологической классификации активности заболевания лишь при язвенном колите.

В этом контексте различная чувствительность фекального калпротектина в прогнозировании рецидива при язвенном колите и болезни Крона может отражать разницу в структуре воспалительного процесса при этих заболеваниях после лекарственно индуцированной клинической ремиссии. При язвенном колите было отмечено 70% эндоскопическое и 50% гистологическое излечение после курса терапии, причем присутствие острого (но не хронического) воспалительного инфильтрата коррелирует с интенсивностью возникновения рецидива. Это контрастирует с особенностями болезни Крона. Как было показано в большом французском многоцентровом проспективном исследовании, индуцированная стероидами клиническая ремиссия при болезни Крона сопровождается полным эндоскопическим излечением («нет поражений

или только излеченные поражения») лишь в 13% случаев [5]. Следовательно, большинство пациентов с болезнью Крона, хотя и могут выглядеть клинически здоровыми, имеют эндоскопически определяемые поражения и значительное воспаление кишечника. Возможно поэтому при достижении клинической ремиссии после стероидного лечения не было обнаружено разницы в частоте возникновения рецидивов в течение 18-месячного периода наблюдения между эндоскопически здоровыми пациентами с болезнью Крона и теми из них, кто имел устойчивые (длительные) поражения слизистой оболочки [5]. Это согласуется с полученными Costa F. с соавторами данными о высоком уровне фекального калпротектина у тех пациентов с болезнью Крона (но не с язвенным колитом), которые длительное время находились в стадии клинической ремиссии. В большинстве единовременных обследований, проводимых до сих пор, у пациентов с болезнью Крона выявлялся высокий уровень фекального калпротектина. Нормальные концентрации обнаруживались лишь у тех пациентов, которые подверглись хирургическому вмешательству или у которых при эндоскопии не было выявлено признаков рецидива. Интересно, что, согласно предварительным данным Roseth A. с соавторами, у пациентов, которых лечат инфликсимабом, уровень фекального калпротектина нормализуется параллельно с эндоскопическим излечением [2].

Вместе взятые, эти факты говорят в пользу того, что фекальный калпротектин отражает воспалительный статус слизистой оболочки кишечника. Кроме того, фекальный калпротектин имеет большую ценность в прогнозе рецидива при язвенном колите, чем при болезни Крона, когда воспаление кишечника не всегда является предвестником клинических симптомов. Напротив, при язвенном колите неполное разрешение воспалительного инфильтрата во время клинической ремиссии представляется виновником возможных рецидивов.

К настоящему времени накоплено достаточно данных о том, что при болезни Крона определение ремиссий и рецидивов не

может основываться на значении ИАБК, который дает субъективную и непрямую оценку активности воспалительного процесса в кишечнике, поскольку включает определенные переменные и симптомы, напрямую не коррелирующие с активным воспалением и тяжестью заболевания, и еще менее коррелирующие с активностью заболевания. Более того, Saverymattu S. сообщил, что у 89% пациентов с болезнью Крона на стадии клинической ремиссии (ИАБК < 150) выявляется более высокая фекальная гранулоцитарная экскреция ^{111}In , чем у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, и сделал вывод о том, что ИАБК недооценивает воспаление кишечника [8].

Возможно, что разделение пациентов на основании характера их заболевания (воспалительное, стриктурирующее, перфорирующее) помогло бы преодолеть некоторые из этих проблем. Хотя это все еще является предположением, было бы справедливо построить гипотезу о том, что воспалительная подгруппа болезни Крона (B1 по Венской классификации) имела бы наилучшую корреляцию с прямым маркером острого воспаления кишечника, таким, как фекальный калпротектин.

Анализ проведенных исследований позволяет сделать вывод о значительной корреляции между концентрацией фекального калпротектина и интенсивностью развития рецидивов при язвенном колите, делает анализ фекального калпротектина потенциально пригодным в качестве неинвазивного маркера для мониторинга и оптимизирующей терапии. Если эти данные подтвердятся, то терапия острой фазы может быть уменьшена при снижении концентрации фекального калпротектина ниже 150 мкг/г. Более того, эти результаты подтверждают, что подгруппа пациентов с язвенным колитом, имеющая высокий уровень фекального калпротектина, подвержена высокому риску развития рецидива колита и требует адекватной терапии. Представляется целесообразным предложение ведущих специалистов, в частности Riley S. [11] с коллегами, а позже Tibble J. [2] и Bjarnason L. [12], о назначении поддерживающей терапии в зависимости от степени воспаления кишечника

ка. В свою очередь неинвазивная оценка степени воспаления кишечника возможна по уровню калпротектина.

Изменения уровня фекального калпротектина при неоплазиях толстой кишки

Хотя информация о диагностических возможностях фекального калпротектина при бессимптомном колоректальном раке ограничена, чувствительность коммерческого набора фекального калпротектина (PhiCal; Eurospital Spa, Trieste, Italy) достигает 60% [13], но низкая специфичность требует проведения колоноскопии в 30% случаях [14, 15] по сравнению с 4-5% случаев после скринингового исследования, проведенного с помощью негидратированного гемоккульт-теста-II [14].

Kronborg O. с соавторами обнаружили достоверные различия между уровнем фекального калпротектина у больных колоректальным раком, пациентами с аденомами различной степени дифференцировки и с отсутствием любой неоплазии ($p < 0,01$) [16]. Однако уровни фекального калпротектина у пациентов с аденомами толстой кишки и отсутствием неоплазии достоверно не отличались ($p > 0,05$). Медиана значений фекального калпротектина для колоректального рака достигла 66,1 мкг/г (95% ДИ: 15,6-1245,0), для низкодифференцированной аденомы - 21,0 мкг/г (95% ДИ: 15,6-772,0), для высокодифференцированной аденомы - 24,0 (95% ДИ: 15,6-616,8) и при отсутствии любой неоплазии - 21,5 мкг/г (95% ДИ: 15,6-2092,7) [16].

По мнению Hoff G. e. a., чувствительность фекального калпротектина по отношению к любой неоплазии составляет 27% со специфичностью 76%. Чувствительность фекального калпротектина по отношению к колоректальному раку составляет около 67%. [14]. Похожие данные получил в своем исследовании Johnе В. e. a., определив чувствительность фекального калпротектина в пределах 64% [13]. Hoff G. e. a., обнаружили, что информативность иммунохимических тестов на скрытую кровь выше, чем фекального калпротектина и составляет 35%. Специфич-

ность теста на скрытую кровь оказалась на уровне 90% [14].

Kronborg O. e. a. не нашли статически достоверной разницы между уровнем фекального калпротектина у больных с аденомой кишечника и без нее. Вместе с тем авторы обнаружили, что концентрация фекального калпротектина возрастает при заборе не одного, а двух образцов кала из последовательных дефекаций. Не было найдено изменений в уровне фекального калпротектина через 6-12 месяцев после удаления полипов. Авторы объясняют это тем, что уровень фекального калпротектина был обусловлен не присутствием полипов, а воспалением слизистой кишечника [16].

В то же время Limburg P.J. с соавторами определили для фекального калпротектина отрицательную прогностическую ценность по отношению к колоректальному раку на очень высоком уровне (99%) [17], а Kristinsson J. с соавторами в мультицентровом исследовании пациентов с отягощенным анамнезом по колоректальному раку обнаружили чувствительность и специфичность фекального калпротектина по отношению к колоректальному раку и аденоматозным полипам толстой кишки, равную 80% и 70% соответственно [15]. Кроме того, фекальный калпротектин оказался более чувствительным, чем Наемоскулт II, хотя и менее специфичным: чувствительность Наемоскулт II равнялась 40%, специфичность - 90% [18].

По нашим предварительным данным, чувствительность теста по отношению к полипам толстой кишки невелика и составляла всего лишь 43%, а вот к колоректальному раку, напротив, значительно выше и достигала 92%.

Таким образом, результаты исследований фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера колоректального рака не только немногочисленны, но во многом и противоречивы, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Имеющиеся данные позволяют рассматривать фекальный калпротектин как возмож-

ный неинвазивный показатель органической патологии кишечника. Согласно пилотным исследованиям, уровень фекального калпротектина имеет связь с активностью воспалительных заболеваний кишечника и потенциально пригоден в качестве неинвазивного маркера для мониторинга обострения процесса, выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности. Имеются основания предполагать, что фекальный калпротектин можно использовать для скрининговой дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта.

В то же время исследования по определению клинической эффективности использования фекального калпротектина еще настолько немногочисленны, что не могут изменить традиционные подходы к диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Фекальный калпротектин представляется полезным дополнением к методам общепринятой диагностики патологии желудочно-кишечного тракта. Требуется дальнейшие исследования для оценки места обсуждаемого маркера в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника.

Литература

1. Bitton, A. Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis / A. Bitton [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – № 120. – P. 13–20.
2. Tibble, J.A. Faecal calprotectin as an index of intestinal inflammation / J.A. Tibble, I. Bjarnason // *Drugs Today (Barc)*. – 2001. – № 37. – P. 85–96.
3. Dolwani, S. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology / S. Dolwani [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – № 20. – P. 615–621.
4. Tibble, J.A. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease / Tibble J.A., Bjarnason I. // *World J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7, № 4 – P. 460–465.
5. Costa, F. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease / F. Costa [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – № 102. – P. 37–42.
6. Roseth, A.G. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein / A.G. Roseth [et al.] // *Digestion*. – 1997. – № 58. – P. 176–180.
7. Roseth, A.G. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease / A.G. Roseth [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – № 34. – P. 50–54.
8. Saverymuttu, S.H. Clinical remission in Crohn's disease assessment using faecal 111 Indium granulocyte excretion / S.H. Saverymuttu // *Digestion*. – 1986. – № 33. – P. 74–79.
9. Riseth, A. Normalization of Faecal Calprotectin: a Predictor of Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease / A. Riseth, A. Aadland, K. Grzyb // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – № 10. – P. 10–20.
10. Tibble, J.A. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J.A. Tibble [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – № 119. – P. 15–22.
11. Riley, S.A. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? / S.A. Riley, V. Mani, M.J. Goodman // *Gut*. – 1991. – № 32. – P. 174–178.
12. Biancone, L. Review article: monitoring the activity of Crohn's disease / L. Biancone [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 29–33.
13. Kronborg, O. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia / O. Kronborg [et al.] // *Gut*. – 2000. – № 46. – P. 795–800.
14. Kristinsson, O. Screening first grade relative patient acted for colorectal cancer: estimation fecal calprotectin vs hemocult II / O. Kristinsson [et al.] // *Digestion*. – 2001. – № 64. – P. 104–110.
15. Johne, B. New fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. The Clinical results and comparison with preceding method / B. Johne [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – № 36. – P. 291–296.
16. Hoff, G. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT) / G. Hoff [et al.] // *Gut*. – 2004. – № 53. – P. 1329–1333.
17. Limburg, P.J. The Level Faecal Calprotectin predict colorectal inflammation amongst patient with chronic diarrhoea ed for colonoscopy / P.J. Limburg [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2000. – № 95 – P. 2831–2837.
18. Tibble, J. Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma / J. Tibble [et al.] // *Gut*. – 2001. – № 49. – P. 402–408.

Поступила 07.04.2006 г.

Принята в печать 26.09.2006 г.