

Фекальный маркер язвенного колита

Е.И. Михайлова, С.И. Пиманов, Е.В. Воропаев, В.Р. Тимашова

(Кафедра внутренних болезней № 2 Гомельского государственного медицинского университета, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, Гомельская областная клиническая больница)

Цель исследования. Изучение диагностических возможностей фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера язвенного колита.

Материал и методы. Верификация диагнозов у 18 больных язвенным колитом и 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, включенных в исследование, проводилась методом колоноскопии с биопсией. Уровень фекального калпротектина определяли с помощью коммерческих наборов для проведения иммуноферментного анализа. Точкой разделения определена концентрация фекального калпротектина на уровне 60 мг/кг.

Результаты. Чувствительность фекального калпротектина в выявлении язвенного колита составляет 94,1%, специфичность – 80,0%. Маркер является более точным индикатором воспалительного процесса, чем СОЭ ($p < 0,01$) и С-реактивный белок ($p < 0,0001$). Уровень фекального калпротектина хорошо коррелирует с активностью язвенного колита ($p < 0,0001$).

Выводы. Фекальный калпротектин является не только высокочувствительным неинвазивным маркером язвенного колита, но и надежным показателем стадии воспалительного процесса.

Ключевые слова: язвенный колит, неинвазивная диагностика, фекальный калпротектин.

Одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной медицины является язвенный колит, который хотя и уступает по уровню распространенности многим другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимает одно из первых мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к данной проблеме обусловлен тем, что, несмотря на многолетнее изучение, этиология и патогенез заболевания остаются до конца не изученными, а схемы терапии нуждаются в совершенствовании [3].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты язвенного колита и прогнозируется его «эпидемия» в Восточной Европе, в том числе в России. По сведениям В.Т. Ивашкина, эпиде-

миологические показатели этого заболевания в России отличаются преобладанием тяжелых и осложненных форм и высокой летальностью. Многообразие клинических форм усложняет диагностику и оценку активности процесса в фазе его обострения. При этом в условиях неадекватного лечения повышается риск осложнений, инвалидизации пациентов трудоспособного возраста и возрастает летальность [2].

До настоящего времени не существует общепринятых критериев оценки активности язвенного колита. Большинство предлагаемых способов не лишены недостатков, главными из которых следует признать отсутствие комплексного учета клинико-лабораторных, эндоскопических и гистологических данных при определении тяжести текущего обострения заболевания. Поэтому

до сих пор не прекращаются попытки совершенствования методик, улучшающих качество диагностики и повышающих эффективность терапии язвенного колита [1].

Цель исследования: установить диагностические возможности фекального калпротектина в качестве неинвазивного маркера язвенного колита.

Материал и методы исследования

Обследовано 18 больных язвенным колитом (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 17 до 72 лет ($45 \pm 17,9$ года) и 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (17 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет ($48 \pm 13,9$ года).

Всем больным с синдромом раздраженного кишечника диагноз был поставлен на основании Римских критериев II.

Для его подтверждения проводилась колоноскопия, которая при наличии «симптомов тревоги» дополнялась биопсией слизистой оболочки кишечника. Диагноз язвенного колита во всех случаях имел морфологическое подтверждение.

Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредера (Mayo Clinic UC DAI) с учетом таких критериев, как:

– частота дефекаций за сутки:

- 1–2 дефекации – 0 баллов;
- 3–4 дефекации – 1 балл;
- 5–6 дефекаций – 2 балла;
- 7 дефекаций и более – 3 балла;

– ректальные кровотечения:

- нет – 0 баллов;
- прожилки крови менее чем в половине дефекаций – 1 балл;
- явная кровь в большинстве дефекаций – 2 балла;
- только кровь – 3 балла;

– ректороманоскопия:

- интактная слизистая, отсутствие зернистости и разрыхления – 0 баллов;
- эритема, сглаженность или отсутствие сосудистого рисунка, легкая зернистость – 1 балл;
- выраженная эритема, зернистость, отсутствие сосудистого рисунка, кровоточивость при минимальной травме, эрозии – 2 балла;

• спонтанная кровоточивость, язвы – 3 балла;

– оценка функционального состояния пациента:

- хорошее – 0 баллов;
- удовлетворительное – 1 балл;
- плохое – 2 балла;
- очень плохое – 3 балла.

Общая оценка активности болезни врачом (PGA) представлена в таблице.

Высокая активность воспалительного процесса наблюдалась у 12 больных язвенным колитом, умеренная – у 2, минимальная – у 4. Ремиссия констатирована у 3 обследованных. Тотальное поражение толстой кишки обнаружено у 7 больных, поражение левых отделов – у 8, проктосигмоидит – у 4 и изолированный проктит – у 2.

Калпротектин определяли в образцах кала, взятых во время одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immunodiagnostica GmbH» (Германия). Нормальными считались значения фекального калпротектина от 5 до 60 мг/кг.

C-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) исследовали общепринятыми методами. За норму принимали у мужчин уровень СОЭ ниже 10 мм/ч, у женщин – ниже 18 мм/ч. СРБ в сыворотке крови определяли полуко-

личественным способом (–, +, ++, +++).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6» фирмы «StatSoft Inc.» (США). Использовались стандартные статистические методы, включающие вычисление медианы и доверительных интервалов (95% CI). Сопоставление двух независимых групп проводили по количественному признаку – с помощью теста Манна–Уитни и по качественному (бинарному) признаку – с помощью двустороннего теста точного критерия Фишера. Статистическую взаимосвязь между качественными и количественными признаками выявляли методом непараметрического корреляционного анализа с использованием ранговой корреляции по Спирмену. Для анализа точности диагностического метода применялись общепринятые диагностические характеристики [2]. Сравнение диагностических характеристик проводили с использованием критериев МакНемара. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что медиана значений фекального калпротектина при язвенном колите равна 792,9 мкг/г (499,1–1269,9), для синдрома раздраженного кишечника – 26,3 мкг/г (26,5–58,3). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$).

Полученные данные согласуются с результатами исследования Xiao-guang Li и соавт. [7]. Уровень фекального калпротектина у обследованных ими пациентов с синдромом раздраженного кишечника составил 15,4 мкг/г, у больных с воспалительными заболеваниями кишечника – 466,0 мкг/г. Различия

Общая оценка активности болезни врачом (PGA)

Отсутствие активности	0 – частота дефекации 0 – ректальные кровотечения 0 – данные сигмоскопии
Минимальная активность (главным образом = 1)	0 или 1 – частота дефекации 0 или 1 – ректальные кровотечения 0 или 1 – данные сигмоскопии
Умеренная активность (главным образом = 2)	1 или 2 – частота дефекации 1 или 2 – ректальные кровотечения 1 или 2 – данные сигмоскопии
Выраженная активность (главным образом = 3)	2 или 3 – частота дефекации 2 или 3 – ректальные кровотечения 2 или 3 – данные сигмоскопии

между группами также статистически достоверны ($p < 0,001$).

Тест на фекальный калпротектин оказался положительным (более 60 мг/кг) у 16 и ложноотрицательным у 1 пациента с язвенным колитом. У 36 больных с синдромом раздраженного кишечника проба была отрицательной (менее 60 мг/кг) и у 9 — ложноположительной.

Чувствительность фекального калпротектина по отношению к язвенному колиту составила 94,1%, специфичность — 80,0%, эффективность — 87,1%, положительная прогностическая ценность — 60,0%, отрицательная — 97,3%.

В качестве сравнения приведем результаты других исследований. Так, R. D'Inca и соавт. получили чувствительность фекального калпротектина по отношению к воспалительным заболеваниям кишечника на уровне 78%, специфичность — 83%, положительную прогностическую ценность — 86%, отрицательную — 80% [6]. В то же время в исследовании A. Sagossio и соавт. чувствительность фекального калпротектина по отношению к воспалительным заболеваниям кишечника оказалась значительно выше и достигла 100%, а специфичность — 95% [5].

Уровень фекального калпротектина хорошо коррелирует с активностью язвенного колита ($r = 0,80$; $p < 0,0001$) и скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,64$; $p < 0,01$) и не коррелирует с распространенностью воспалительного процесса в кишечнике ($r = 0,329$; $p > 0,05$). Аналогичные данные получены A.G. Røseth и соавт. при обследовании 62 больных язвенным колитом [8]. СОЭ превышала нормальные значения у 9 из 16 больных язвенным колитом и у 8 из 42 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Вычисление двустороннего варианта точного критерия Фишера показало, что превышавшие норму значения СОЭ достоверно чаще регистри-

ровались у больных язвенным колитом по сравнению с пациентами, страдающими синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,01$).

Чувствительность диагностики при использовании повышенной скорости оседания эритроцитов как критерия патологии язвенного колита составила 56,3%, специфичность — 81,0%, эффективность — 68,6%, положительная прогностическая ценность — 52,9%, отрицательная — 82,9%.

СОЭ тесно коррелирует с активностью язвенного колита ($r = 0,68$; $p < 0,01$) и не коррелирует с распространенностью воспалительного процесса в кишечнике ($r = 0,27$; $p > 0,05$).

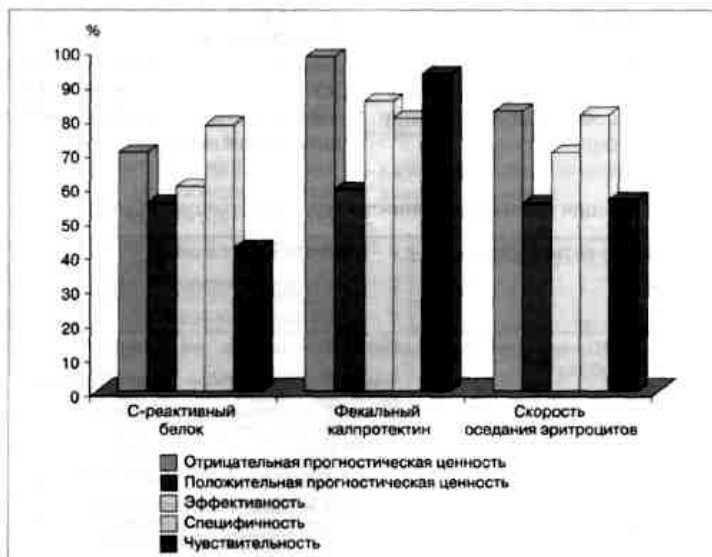
Появление С-реактивного белка в сыворотке крови обнаружено у 6 из 14 больных язвенным колитом и у 5 из 24 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Чувствительность диагностики при использовании СРБ по отношению к язвенному колиту составила 42,9%, специфичность — 79,2%, эффективность — 61,0%, положительная прогностическая ценность — 54,6%, отрицательная — 70,4%.

СРБ хорошо коррелирует с протяженностью поражения кишечника ($r = 0,73$; $p < 0,01$).

Сравнительная характеристика диагностических возможностей фекального калпротектина, СРБ и СОЭ представлена на рисунке.

Таким образом, фекальный калпротектин превосходит по чувствительности в выявлении язвенного колита С-реактивный белок ($p < 0,0001$) и скорость оседания эритроцитов ($p < 0,01$). В этом наши данные полностью совпадают с результатами исследования Xiao-guang Li и соавт. [7].

Итак, при рассмотрении клинической применимости фекального калпротектина в диагностике язвенного колита установлены его высокая чувствительность и относительно низкая специфичность. Он оказался более точным индикатором воспалительного процесса, чем СОЭ и СРБ, что позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера язвенного колита. При уровне фекального калпротектина менее 60 мг/кг высокая отрицательная прогностическая ценность исключает наличие у пациента язвен-



Сравнительная характеристика диагностической точности различных неинвазивных маркеров язвенного колита

ного колита. Необходимость колоноскопии при этом условии отпадает, что делает диагностику экономически менее затратной, а пациента избавляет от неудобств и испытаний, связанных с ее проведением.

Уровень фекального калпротектина имеет связь с активностью воспалительных заболеваний кишечника и потенциально пригоден как неинвазивный маркер для мониторинга обо-

стрения процесса, выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности. Теоретически такое лечение должно привести не только к сокращению частоты и тяжести клинических обострений, но и к улучшению качества жизни пациента [9].

Выводы

Фекальный калпротектин в качестве неинвазивного марке-

ра язвенного колита обладает высокой чувствительностью и относительно низкой специфичностью и является более точным индикатором воспалительного процесса, чем скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок.

Уровень фекального калпротектина хорошо коррелирует с активностью язвенного колита и является надежным показателем стадии воспаления.

Список литературы

1. Голофеевский В.Ю., Герасимова А.В., Ситкин С.И. Опыт применения высоких доз месалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 4. — С. 20–21.
2. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта, Ф.И. Комарова. — М.: Изд. дом «М-Вест», 2001. — 457 с.
3. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. — М., 2000. — 32 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 305 с.
5. Carroccio A. et al. Links diagnostic accuracy fecal calprotectin be valued in discriminating organic reason of the chronic diarrhea from irritable syndrome of the gut: expected analysis in adult and child // Clin. Chim. — 2003. — N 49 (6 Pt 1). — P. 861–867.
6. D'Inca R. et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease // Int. J. Colorectal Dis. [Electronic resource]. — 2006. — http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16838143.
7. Li Xiao-guang. Fecal calprotectin in differential diagnosis of IBS // J. Peking Univ. (Health sciences). — 2006. — Vol.38. N 3. — P. 310–313.
8. Røseth A.G. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein // Digestion. — 1997, N 58. — P.176–180.
9. Tibble J.A., Bjarnason I. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation // Drugs Today (Barc). — 2001. — N 37. — P. 85–96.