

## Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника

О.В. Князев, А.В. Каграманова, И.А. Корнеева, К.К. Носкова, С.В. Белоусов, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Сравнить информативность концентрации фекального кальпротектина (ФКП) с инструментальными и лабораторными методами при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

**Материалы и методы.** Уровень ФКП определяли у 110 пациентов с установленным ранее диагнозом ВЗК. У 50 пациентов установлена болезнь Крона (БК), из них у 38 – в форме илеоколита и у 12 – терминального илеита. У 60 больных диагностирован язвенный колит (ЯК), из них у 35 – тотальный колит, у 21 – левосторонний и у 4 пациентов – в форме проктита. Лабораторное исследование маркеров воспаления включало определение ФКП, а также уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), анализ кала на наличие скрытой крови. Всем пациентам выполняли колоноилеоскопию (КИС) с осмотром 10–20 см подвздошной кишки в начале обострения и через 12 нед от начала терапии.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ между уровнем ФКП и эндоскопической активностью БК до начала терапии (в период обострения заболевания), а также через 12 нед после начала лечения выявил прямую корреляционную зависимость средней силы между уровнем ФКП и эндоскопической активностью БК ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ). Через 12 нед после начала терапии заболевания сохранялась прямая корреляционная зависимость между уровнем ФКП и индексом SES-CD ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$ ). Отмечена заметная тесная связь между концентрацией ФКП и уровнем СРБ ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ). Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ФКП и эндоскопической активностью ЯК ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ) до начала лечения. Через 12 нед после начала лечения сохранялась прямая корреляционная зависимость между уровнем ФКП и индексом Мейо ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ). У больных ЯК и БК с уровнем ФКП  $>200$  мкг/г имеется риск развития обострения заболевания в краткосрочной перспективе [относительный риск (ОР) – 8,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,05–33,8;  $\chi^2$  – 11,85;  $p<0,001$ ] и (ОР – 2,7; 95% ДИ 1,1–6,6;  $\chi^2$  – 5,3;  $p<0,05$ ), соответственно.

**Заключение.** Повышенный уровень ФКП указывает на неэффективность терапии и риск рецидива ВЗК. Уровень ФКП хорошо коррелирует с современными лабораторно-инструментальными индексами активности и позволяет выявлять пациентов с высоким риском рецидива, требующим тщательного мониторинга с выполнением дополнительных исследований с целью своевременной коррекции терапии.

*Ключевые слова:* болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, фекальный кальпротектин, язвенный колит.

*Для цитирования:* Князев О.В., Каграманова А.В., Корнеева И.А. и др. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 53–61. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000229

## The use of fecal calprotectin in monitoring activity of inflammatory bowel diseases

O.V. Knyazev, A.V. Kagramanova, I.A. Korneeva, K.K. Noskova, S.V. Belousov, A.I. Parfenov

A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

**Aim.** To compare fecal calprotectin (FC) concentration with laboratory and diagnostic methods in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

**Materials and methods.** The level of FC was measured in 110 patients with established IBD. Crohn diseases (CD) was diagnosed in 50 patients, ileocolitis – in 38 and terminal ileitis in 12 individuals. Ulcerative colitis (UC) was diagnosed in 60 patients, total colitis in 35, left-side colitis in 21 and 4 patients have proctitis. Laboratory data include measurement of FC, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), fecal occult blood. All patients underwent colonoscopy (CIS) at the start of disease flare and after 12 weeks of treatment.

**Results and discussion.** We found linear correlation between level of FCP and endoscopic activity of CD, analyzing FCP level and endoscopic activity of CD before (during disease flare) and after 12 weeks treatment ( $r=0.66$ ,  $p<0.001$ ). Linear correlation between FCP and SES-CD sustained after 12 weeks of treatment ( $r=0.77$ ,  $p<0.001$ ). We revealed correlation between FCP concentration. And CRP level ( $r=0.59$ ,  $p<0.05$ ). The linear correlation was detected between FCP and endoscopic activity of UC ( $r=0.88$ ,  $p<0.001$ ) before the treatment. After 12 weeks of treatment linear correlation was shown between FCP and Mayo scale ( $r=0.73$ ,  $p<0.001$ ). IBD patients with FCP more than 200 mcg/g have high risk of disease recurrence in short-term period of time (HR – 8.33; 95% CI 2.05–33.8;  $\chi^2$  – 11.85;  $p<0.001$ ) and (HR – 2.7; 95% CI 1.1–6.6;  $\chi^2$  – 5.3;  $p<0.05$ ), accordingly.

**Conclusion.** Increased FCP level indicates poor effectiveness of treatment and high risk of recurrence. The level of FCP correlates strongly with recent laboratory and diagnostic indices of activity and enables to determine patients with high risk of recurrence. Thus, thorough monitoring, including additional procedures, contributes to just-in-time treatment modification.

*Key words:* Crohn disease, inflammatory bowel diseases, fecal calprotectin, ulcerative colitis.

*For citation:* Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Korneeva I.A., et al. The use of fecal calprotectin in monitoring activity of inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 53–61. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000229

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота  
БК – болезнь Крона  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИАБК – индекс активности болезни Крона  
ИГ – индекс Гебса

КИС – колоноилеоскопия  
ОР – относительный риск  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
СРК – синдром раздраженного кишечника  
ФКП – фекальный кальпротектин  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ЯК – язвенный колит

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона – являются хроническими, деструктивными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неизвестной этиологии. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст, пациентам требуется медикаментозное лечение в течение всей жизни, прогрессирование заболевания часто приводит к инвалидизации, что делает эту патологию социально значимой.

Поскольку ВЗК имеет хронический характер течения с периодами ремиссии и обострения, пациенты и врачи нуждаются в методе мониторинга заболевания для назначения своевременной и адекватной терапии. На сегодняшний день большинство клиницистов оценивают активность болезни с помощью эндоскопических методов обследования больных. Однако колоноилеоскопия (КИС) является инвазивной, дорогостоящей и иногда плохо переносимой пациентами процедурой, в связи с чем регулярный мониторинг активности ВЗК с использованием эндоскопии трудно выполним. Кроме того, некоторые пациенты имеют болезненный «эндоскопический опыт» и не посещают врачей, пока болезнь не проявится осложнениями в виде кишечных кровотечений, кишечной непроходимости и пр., что значительно усугубляет прогноз заболевания. Необходим простой, приемлемый и неинвазивный метод оценки активности болезни, который не принесет дискомфорта для пациентов и позволит более экономично и эффективно использовать медицинские ресурсы.

Клинические проявления болезни не всегда коррелируют с эндоскопической активностью, а отсутствие жалоб и симптомов не всегда указывает на ремиссию ВЗК. Только у пациентов с клинически выраженными проявлениями и наличием в анамнезе недавнего обострения есть основания для проведения эндоскопического исследования. Таким образом, является актуальным поиск неинвазивных методов, с помощью которых можно обнаружить рецидив ВЗК.

В настоящее время в качестве мониторинга активности воспаления при ВЗК до проведения КИС применяют высокочувствительные фекальные лабораторные тесты. К ним относятся определение специфических белков нейтрофилов в кале (лактоферрин, эластаза полиморфно-ядерных лейкоцитов, фекальный кальпротектин — ФКП) и скрытой кровопотери (трансферрин и гемоглобин в кале) [1]. ФКП — белок активной фазы, основной белок цитозоля, связывающий кальций и цинк, с молекулярной массой 36 кДа, который продуцируется нейтрофилами, моноцитами и плоским эпителием, кроме эпителия кожи [2]. Белок после связывания с кальцием становится устойчивым к расщеплению под действием лейкоцитарных и микробных ферментов. Установлена значимая роль ФКП как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях ЖКТ и показателя интенсивности воспалительного процесса в кишечнике [3]. Концентрация ФКП статистически значимо выше у больных ВЗК с признаками клинической актив-

### Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Корнеева Ирина Алексеевна – м.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Носкова Карина Кадиевна – к.м.н., зав. лабораторным отделом

Белусов Сергей Викторович – к.м.н., врач-эндоскопист отд-ния диагностической эндоскопии

**Таблица 1. Демографические характеристики и клинко-лабораторные показатели больных ВЗК**

Показатель	ЯК	БК
Пол, n (%):		
мужчины	31 (51,7)	23 (46,0)
женщины	29 (48,3)	27 (54,0)
Локализация поражения кишечника при БК, n (%):		
терминальный илеит (L1)	–	12 (24,0)
колит (L2)	–	0
илеocolит (L3)	–	38 (76,0)
верхние отделы ЖКТ (L4)	–	0
Поражение при ЯК, n (%):		
панколит	35 (58,3)	–
левосторонний колит	21 (35,0)	–
проктит	4 (6,7)	–
СРБ, мг/л	33,1±3,1	32±2
ФКП, мкг/г	1333±234	687±34

*Примечание.* СРБ – С-реактивный белок.

ности и, как правило, не выходит за пределы нормы у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [4].

**Целью** нашего исследования являлось сравнение информативности концентрации ФКП с инструментальными и лабораторными методами при ВЗК.

## Материалы и методы

С января 2017 г. по январь 2018 г. мы обследовали 110 больных с ВЗК: 50 пациентов с болезнью Крона (БК) и 60 – с язвенным колитом (ЯК).

**Критериями включения** служили ВЗК, подтвержденные КИС, лабораторными, лучевыми и морфологическими методами исследования, возраст больных в пределах 18–55 лет.

**Критерии исключения:** наличие в анамнезе резекции какого-либо отдела тонкой и толстой кишки; наличие внекишечных проявлений (полиартропатии, поражения кожи); перианальные осложнения (свищи, инфильтраты, парапроктиты); беременность; возраст младше 18 лет и старше 55 лет; прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 3 мес до забора анализа кала на ФКП и проведения ИКС; наличие кишечных инфекций в течение последних 6 мес; прием препаратов, содержащих кальций.

БК проявлялась в форме илеocolита (n=38) и терминального илеита (n=12); ЯК у 35 больных был тотальным, у 21 – левосторонним, у 4 – в форме проктита. Возраст пациентов составил от 18 до 55 лет (**табл. 1**).

Концентрацию ФКП определяли с помощью коммерческого набора Buhlmann Calprotectin ELISA (Швейцария) для экстракции и количественного *in vitro* определения человеческого кальпротектина (S100A8/S100A9) в образцах кала. Первоначальный образец кала собирали во время стационарного лечения пациентов в контейнер для кала и отправлялся в лабораторию. В лаборатории из кала забирали 6 образцов и перемешивали с помощью аппликатора. Один объем фекалий разбавляли 49 объемами экстракционного бу-

### Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

**Таблица 2. Оценка простой эндоскопической шкалы БК (SES-CD)**

Показатель	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная кишка	Поперечная ободочная кишка	Нисходящая ободочная кишка	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Протяженность язвенных поражений	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Воспаление	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Стенозирование	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
						=Σ

*n* – сумма всех пораженных сегментов. SES-CD = Σ – 1,4 × *n*.

**Таблица 3. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по [9])**

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии	Спонтанная ранимость, изъязвления

фера. После перемешивания и встряхивания в течение 30 мин образец центрифугировали в течение 10 мин и хранили при 20 °С до постановки пробы.

Больным за день до проведения КИС выполняли общеклинический и биохимический анализы крови с определением СРБ, в кале определяли скрытую кровь.

Лечение больных ВЗК осуществляли согласно европейским и российским рекомендациям [5–7]. Для индукции ремиссии в зависимости от степени тяжести/активности и локализации воспалительного процесса использовали препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные и топические глюкокортикостероиды (ГКС) и препараты анти-ФНО-α как в виде монотерапии, так и в комбинации с азатиоприном. Противорецидивную терапию проводили препаратами 5-АСК или иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин), препаратами анти-ФНО-α. Ответ на лечение оценивали через 12 нед. Повторно выполняли КИС, анализы кала на ФКП и крови.

**Эндоскопическая активность.** КИС выполняли видеокOLONOSКОПОМ Fujinon EC-590WL4 (Fujinon, Япония) в соответствии со стандартным протоколом подготовки к исследованию. Оценивали локализацию поражения, наличие или отсутствие эндоскопических признаков БК и ЯК, описание которых проводили согласно общепринятой терминологии. Эндоскопическую активность пациентов с БК оценивали в соответствии с индексом активности SES-CD [8] (табл. 2).

**Активность воспалительного процесса по SES-CD** оценивается следующим образом: ремиссия (0–2 балла); минимальная активность (3–6 баллов); умеренная активность (7–15 баллов); высокая активность (>16 баллов).

Эндоскопическую активность ЯК оценивали согласно шкале K.W. Schroeder и соавт. [9] (табл. 3).

Тяжесть заболевания при БК оценивали по Индексу активности БК (ИАБК) Беста (CDAI) [10] (табл. 4).

**Критерии ИАБК:** ремиссия (<150); легкая степень (150–220); средняя степень (220–450); тяжелая степень (>450).

Степень тяжести ЯК оценивали в баллах по шкале Мейо (табл. 5).

**Критерии степени тяжести ЯК** в баллах: ремиссия/минимальная активность заболевания (0–2); легкая степень ЯК (3–5); средняя степень тяжести ЯК (6–10); тяжелая степень ЯК (11–12).

Статистическую обработку данных проводили с применением программ SPSS 9.0 и Stastica 7.0 (StatSoft Inc.,

**Таблица 4. Схема вычисления ИАБК по Бесту**

Критерии	Коэффициент
1. Частота жидкого или кашицеобразного стула в течение последней недели (сумма за 7 дней)	×2
2. Боли в животе (сумма за 7 дней): 0 – отсутствуют 1 – слабые 3 – сильные	×5
3. Общее самочувствие (сумма за 7 дней): 0 – хорошее 1 – относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – невыносимое	×7
4. Связь с другими симптомами: артрит и артралгии ирит и увеит узловатая эритема, гангренозная пиодермия и афтозный стоматит анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) другие свищи лихорадка выше 37,5 °С в течение последней недели	×20
5. Применение симптоматических антидиарейных препаратов (если применялись)	×30
6. Резистентность мышечной стенки живота: 0 – отсутствует 1 – сомнительная 2 – отчетливая	×10
7. 47 минус показатели гематокрита (для мужчин) 42 минус показатели гематокрита (для женщин)	×6
8. 1 минус масса тела, кг/нормальная масса тела, кг (избыточная масса тела вычитается, недостаточная – прибавляется)	×100

**Таблица 5. Шкала индекса Мейо в баллах [7]**

Частота стула:	
0	– нормальная для данного пациента частота стула;
1	– частота стула превышает обычную на 1–2 раза в сутки;
2	– частота стула превышает обычную на 3–4 раза в сутки;
3	– частота стула превышает обычную на 5 раз и более в сутки
Ректальное кровотечение:	
0	– без видимой крови;
1	– следы крови менее чем в половине дефекаций;
2	– видимая кровь в стуле в большинстве дефекаций;
3	– преимущественное выделение крови
Эндоскопическая картина:	
0	– нормальная слизистая оболочка (ремиссия);
1	– легкая степень (гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, зернистость слизистой оболочки);
2	– средняя степень (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, эрозии слизистой оболочки);
3	– тяжелая степень (изъязвления, спонтанная кровоточивость)
Общая клиническая характеристика (базируется на заключении врача по трем критериям: ежедневные сообщения пациента об ощущениях в области живота, общее самочувствие пациента и характеристика объективного статуса больного):	
0	– норма (ремиссия);
1	– легкая степень;
2	– среднетяжелая степень;
3	– тяжелая степень

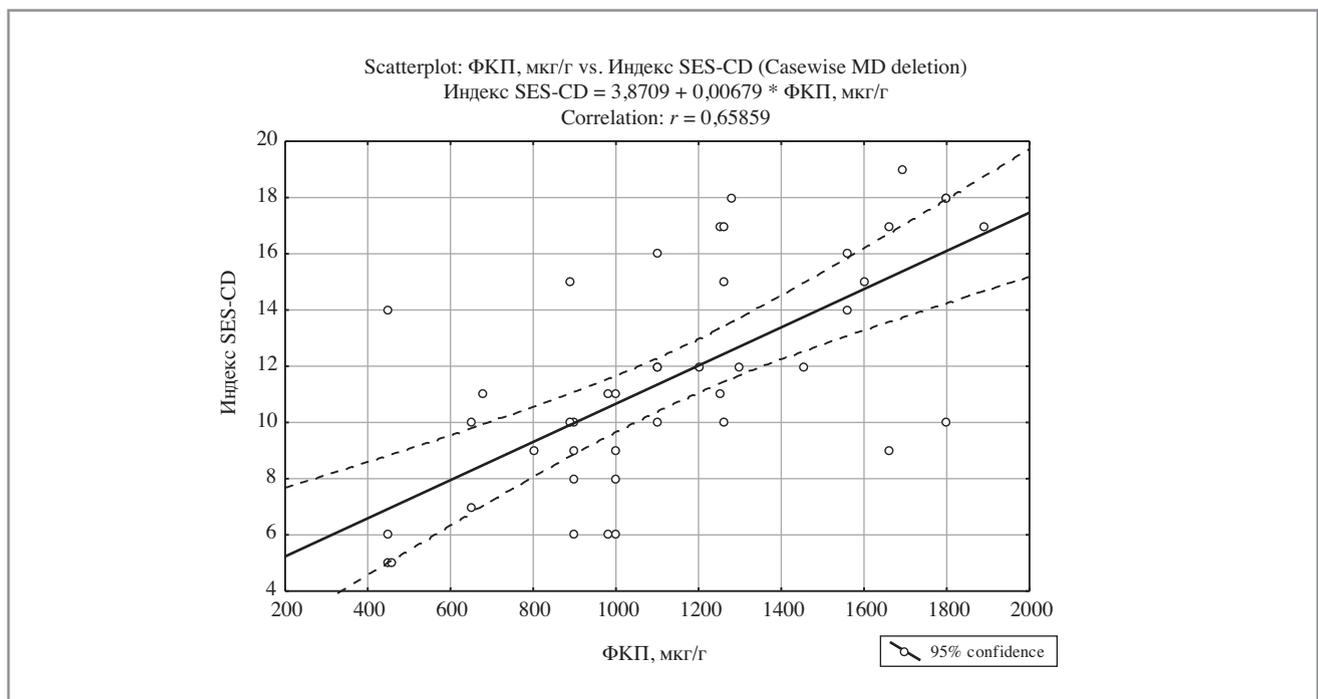
США). Коэффициент корреляции Спирмена считали значимым при  $p < 0,05$ . Относительные риски (ОР) рассчитывали как отношение события в одной группе к рискам события в другой группе, с 95% доверительными интервалами (ДИ) по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

## Результаты и обсуждение

### Болезнь Крона

Среднее значение ФКП в период обострения у пациентов с БК составило  $687 \pm 34$  мкг/г (нормальные показатели – от 0 до 50 мкг/г). В зависимости от протяженности поражения результаты имели различия. Уровень ФКП у пациентов с илеоколитом в период обострения составлял  $1052 \pm 98$  мкг/г; при терминальном илеите –  $323 \pm 41$  мкг/г. Положительный результат анализа кала на скрытую кровь имели 32 (64%) больных с илеоколитом, отрицательный результат анализа кала на скрытую кровь – 6 (12%) пациентов; у всех 12 (24%) пациентов с терминальным илеитом результат анализа кала на скрытую кровь был отрицательный. Также выявлено повышение маркеров воспаления – лейкоцитов, СОЭ, СРБ – у больных с обострением БК (табл. 6). Средний уровень эндоскопической активности по индексу SES-CD составил при илеоколите  $16 \pm 2$  балла; при терминальном илеите –  $14 \pm 1,7$  балла, что соответствовало умеренной активности БК. Средний уровень ИАБК составил  $380 \pm 53$  балла, что соответствовало средней степени тяжести заболевания.

Через 12 нед от начала терапии у всех пациентов проведены лабораторные и инструментальные обследования в том же объеме, что и в период обострения. Концентрация ФКП у больных БК в форме илеоколита составила  $311 \pm 31,2$  мкг/г, при терминальном илеите –  $213 \pm 19,8$  мкг/г. В анализе кала на скрытую кровь при поражении терминального отдела подвздошной кишки сохранялся отрицательный результат у всех 12 пациентов; при поражении подвздошной и толстой кишки у 28 пациентов – отрица-



**Рис. 1. Корреляция между уровнем ФКП и индексом SES-CD до начала терапии у пациентов с БК.**

Таблица 6. Динамика показателей маркеров воспаления у пациентов с БК до и после лечения

Показатели	БК, терминальный илеит		p	БК, илеоколит		p
	до лечения	через 12 нед лечения		до лечения	через 12 нед лечения	
СРБ, мг/л	23±1,9	1,2±0,05	<0,05	43±3,3	2,3±0,3	<0,05
ФКП, мкг/г	323±41	213±19,8	<0,05	1052±98	311±31,2	<0,05
СОЭ, мм/ч	32	10±1,1	<0,05	42	5±0,4	<0,05
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	11	4,8±0,4	<0,05	14	5,6±0,4	<0,05
Эндоскопическая активность, индекс SES-CD, баллы	14±1,7	4±0,8	<0,05	16±2	5±1,2	<0,05

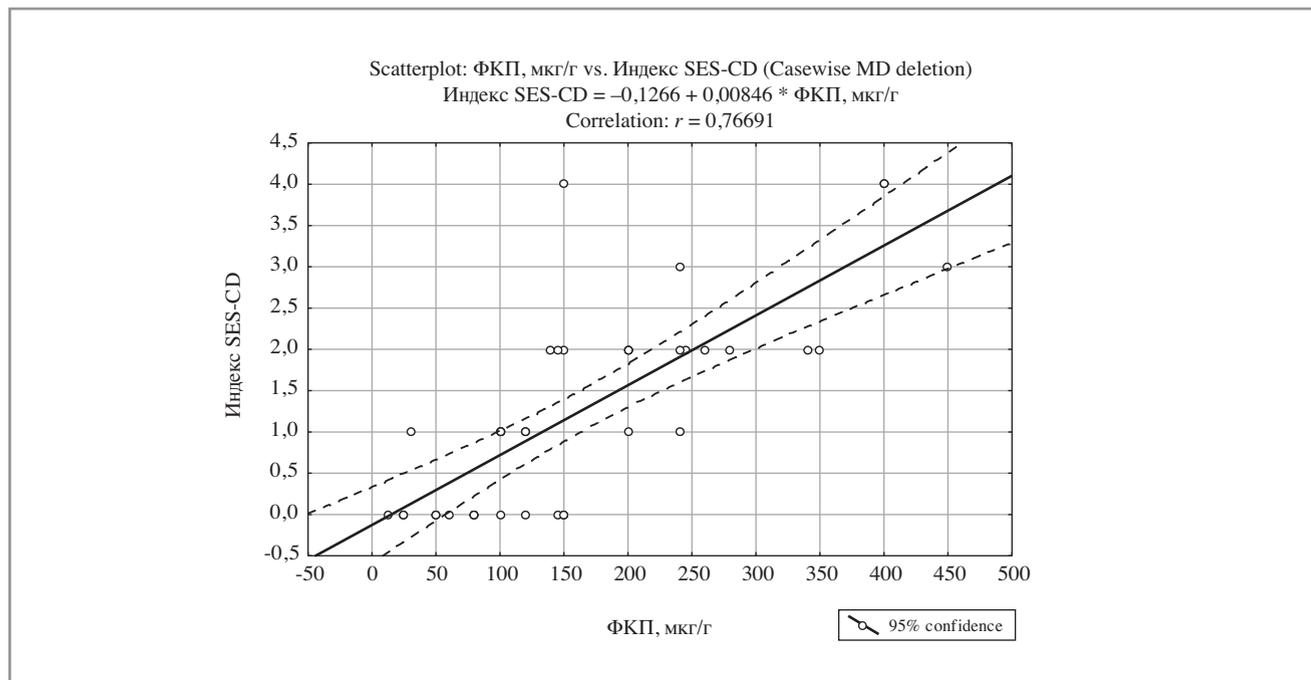


Рис. 2. Корреляция между уровнем ФКП и индексом SES-CD через 12 мес от начала терапии у пациентов с БК.

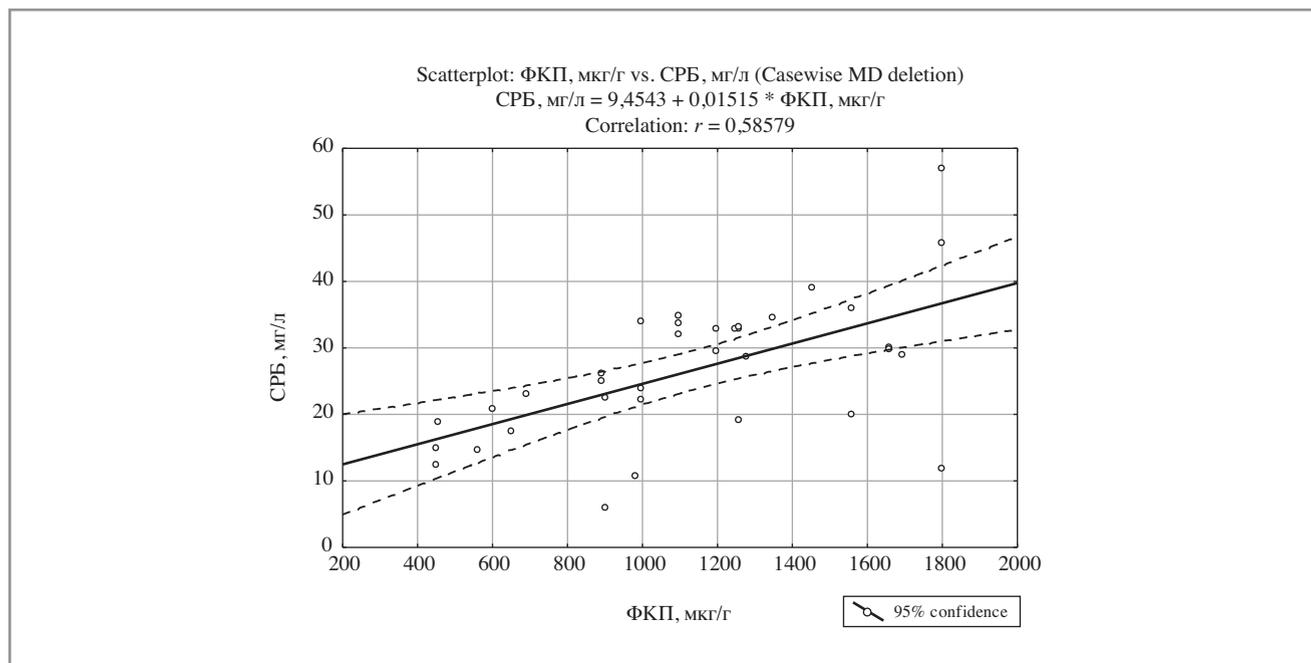


Рис. 3. Корреляция между уровнем ФКП и СРБ до начала терапии у пациентов с БК.

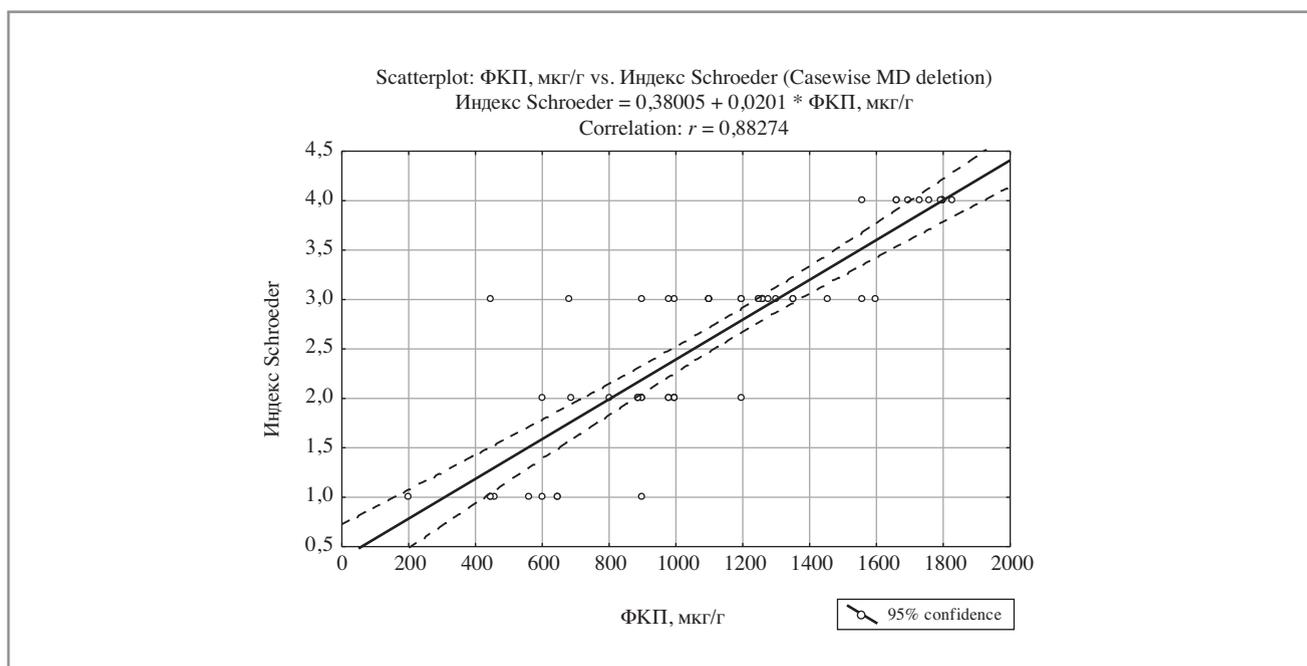


Рис. 4. Корреляционная зависимость между уровнем ФКП и эндоскопической активностью ЯК до начала терапии.

тельная реакция, у 10 пациентов – положительная. По неспецифическим лабораторным показателям также отмечена положительная динамика. Отмечено снижение воспалительных маркеров – СРБ, лейкоцитов, СОЭ – у пациентов с БК (см. табл. 6). Среднее значение индекса эндоскопической активности SES-CD при проведении КИС у больных БК в форме илеоколита составило  $5,0 \pm 1,2$  балла, при терминальном илеите –  $4,0 \pm 0,8$  балла, что соответствует минимальной активности. На фоне проводимой терапии ИАБК снизился до 150 баллов и менее, что свидетельствует о клинической ремиссии заболевания.

Нами проведен корреляционный анализ между уровнем ФКП и эндоскопической активностью БК до начала терапии (в период обострения заболевания), а также через 12 нед после начала лечения больных БК. Выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы между уровнем ФКП и эндоскопической активностью БК ( $r=0,66$ ;  $p<0,001$ ) до начала терапии (рис. 1).

Через 12 нед после начала терапии заболевания сохранялась прямая корреляционная зависимость между уровнем ФКП и индексом SES-CD ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ), причем сила связи между исследуемыми показателями несколько выше, чем в период обострения (рис. 2).

Для того чтобы установить связь между концентрацией ФКП и уровнем СРБ, также проведен корреляционный анализ в период обострения БК, который продемонстрировал

заметную тесную связь между этими показателями ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ; рис. 3).

#### Язвенный колит

Среднее значение ФКП в период обострения у больных ЯК составило  $1333 \pm 234$  мкг/г, у пациентов с тотальным поражением –  $1467 \pm 303$  мкг/г, с левосторонним поражением –  $1482 \pm 278$  мкг/г, при поражении прямой кишки –  $1052 \pm 116$  мкг/г. Анализ кала на скрытую кровь показал положительную реакцию у всех 60 больных с различной протяженностью поражения. В лабораторных показателях отмечалось повышение уровней СРБ, лейкоцитов, СОЭ (табл. 7). Эндоскопическая активность оценивалась по шкале Schroeder и составила  $3,0 \pm 0,5$  балла, что соответствует высокой активности заболевания. Степень тяжести по шкале Мейо составила  $2,0 \pm 0,2$  балла, что соответствует средней степени тяжести.

Пациентам назначен курс противовоспалительной терапии в соответствии с рекомендациями [5, 7] и проведено повторное обследование через 12 нед. У больных с тотальным поражением толстой кишки уровень ФКП снизился до  $280,0 \pm 12,8$  мкг/г, у пациентов с левосторонним поражением – до  $272,0 \pm 11,9$  мкг/г, у пациентов с изолированным поражением прямой кишки – до  $123 \pm 8,9$  мкг/г. По данным лабораторных показателей также зарегистрирована положительная динамика: снижение уровня СРБ, лейкоцитов,

Таблица 7. Динамика показателей маркеров воспаления пациентов с ЯК до и после лечения

Показатели	ЯК, тотальное поражение		P	ЯК, левостороннее поражение		P	ЯК, проктит		P
	до лечения	через 12 нед лечения		до лечения	через 12 нед лечения		до лечения	через 12 нед лечения	
СРБ, мг/л	$34 \pm 6,3$	$3,6 \pm 0,9$	<0,05	$31 \pm 4,4$	$2,8 \pm 0,7$	<0,05	$7 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,08$	<0,05
ФКП, мкг/г	$1467 \pm 303$	$280 \pm 12,8$	<0,05	$1482 \pm 278$	$272 \pm 11,9$	<0,05	$1052 \pm 116$	$123 \pm 8,9$	<0,05
СОЭ, мм/ч	$43 \pm 8,4$	$6 \pm 1,1$	<0,05	$41 \pm 6,6$	$12 \pm 1,4$	<0,05	$32 \pm 4,6$	$4 \pm 0,9$	<0,05
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$14,2 \pm 2,6$	$5,3 \pm 1,3$	<0,05	$13,6 \pm 2,8$	$6,8 \pm 1,9$	<0,05	$10,2 \pm 1,3$	$4,2 \pm 1,0$	<0,05

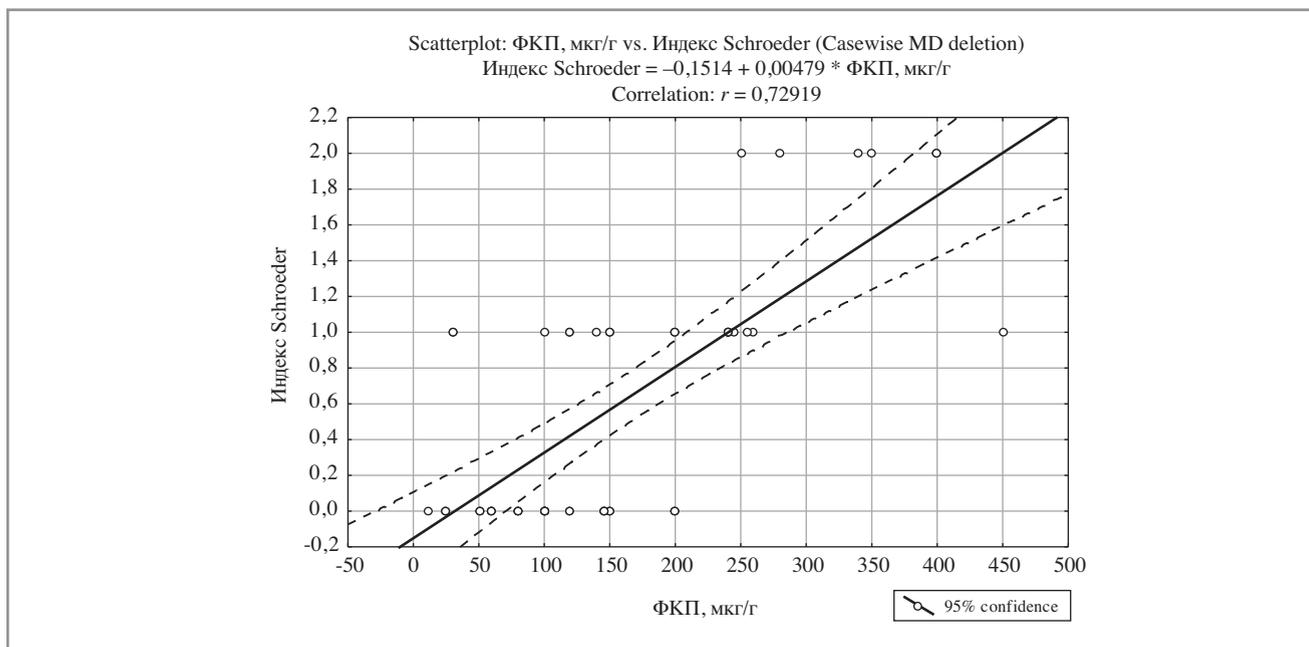


Рис. 5. Корреляционная зависимость между уровнем ФКП и эндоскопической активностью ЯК через 12 нед от начала терапии.

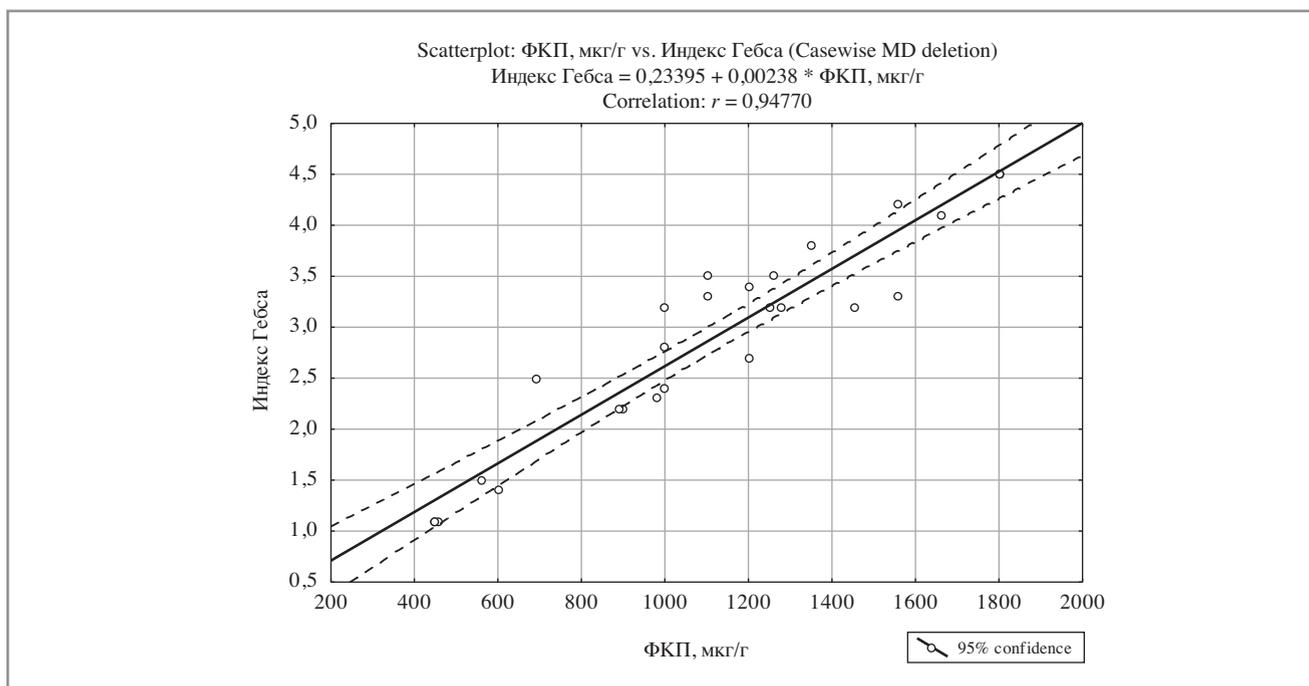


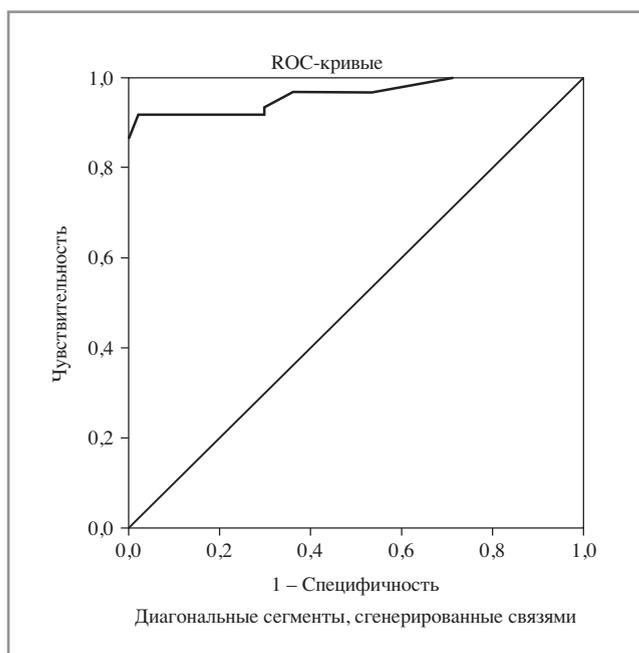
Рис. 6. Корреляционная зависимость между уровнем ФКП и ИГ при ЯК до начала терапии.

СОЭ (см. табл. 7). Анализ кала на скрытую кровь также показал положительную динамику: у всех 4 больных ЯК с поражением прямой кишки – отрицательная реакция на скрытую кровь; при левостороннем поражении толстой кишки положительный результат на скрытую кровь выявлен у 12 пациентов, отрицательный – у 9 пациентов, при тотальном поражении толстой кишки положительная реакция на скрытую кровь выявлена у 6 больных ЯК и отрицательный результат – у 29 пациентов с ЯК.

Эндоскопическая активность по шкале Schroeder после КИС составила  $1,0 \pm 0,4$  балла, что соответствует минимальной степени активности ЯК. Клиническая ак-

тивность по шкале Мейо после лечения составила  $1,0 \pm 0,009$  балла, что соответствовало ремиссии / легкому течению ЯК.

Нами проведен корреляционный анализ между уровнем ФКП и эндоскопической активностью ЯК до начала терапии (в период обострения заболевания), а также через 12 нед после начала лечения. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ФКП и эндоскопической активностью ЯК ( $r=0,88$ ;  $p<0,001$ ) до начала терапии. Следует отметить, что сила связи между уровнем ФКП и эндоскопической активностью ЯК больше, чем сила связи между уровнем ФКП и эндоскопической



**Рис. 7.** ROC-кривая для исходной концентрации ФКП [AUC 0,963 (0,928–0,997),  $p < 0,001$ ] у больных ВЗК до начала лечения.

активностью БК (см. рис. 4, рис. 1), что, вероятно, связано с большей площадью поражения кишки при ЯК.

Через 12 нед после начала терапии заболевания сохранялась прямая корреляционная зависимость между уровнем ФКП и индексом Мейо ( $r=0,73$ ;  $p < 0,001$ ; рис. 5).

При проведении анализа между индексом Гебса (ИГ) и уровнем ФКП у больных ЯК (рис. 6) выявлена сильная корреляционная зависимость ( $r=0,95$ ;  $p < 0,001$ ), что вызвано повышенной миграцией лейкоцитов из сосудов в воспаленную слизистую оболочку кишки.

Согласно данным литературы, мониторинг уровня ФКП позволяет прогнозировать развитие обострения ВЗК [11]. С этой целью мы выделили группы пациентов с ЯК и БК, находящихся в клинико-эндоскопической ремиссии, но имевших уровень ФКП  $\geq 200$  мкг/г. Среди 48 пациентов с ЯК 18 (37%) имели уровень ФКП от 300 до 400 мкг/г, у 40 проанализированных пациентов с БК уровень ФКП  $> 200$  мкг/г имели 16 (40%) пациентов. Период наблюдения за группами пациентов составил 3 мес. В течение 3 мес рецидив заболевания произошел у 10 (55,5%) пациентов с ЯК из 18, имевших уровень ФКП  $> 200$  мкг/г. В группе пациентов с ЯК, имевших уровень ФКП  $< 200$  мкг/г ( $n=30$ ), рецидив произошел только у 2 (6,6%) пациентов (ОР 8,33; 95% ДИ 2,05–33,8;  $\chi^2 - 11,85$ ;  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с БК. Из 16 пациентов с БК, имевших уровень ФКП  $> 200$  мкг/г, у 9 (65,2%) произошел

рецидив в течение 3 мес, у 7 (34,8%) пациентов сохранялась ремиссия. В группе пациентов с БК, имевших уровень ФКП  $< 200$  мкг/г ( $n=24$ ), рецидив произошел у 5 (20,8%), ремиссия сохранялась у 19 (79,2%) пациента (ОР 2,7; 95% ДИ 1,1–6,6;  $\chi^2 - 5,3$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, уровень ФКП  $> 200$  мкг/г ассоциировался с развитием обострения как ЯК, так и БК в краткосрочной перспективе.

В метаанализе P. van Rhee и соавт. [12] для предельного уровня 50 мкг/г ФКП при ВЗК чувствительность и специфичность составили соответственно 89 и 81%, но увеличились до 98 и 91% соответственно при использовании значения 100 мкг/г. В метаанализе, проведенном J. Gisbert и соавт. [13], с общим числом 2475 пациентов для ФКП как маркера органической патологии, чувствительность и специфичность составили 83 и 84%, соответственно. Данные метаанализа демонстрируют, что концентрация ФКП  $> 150$  мкг/г указывает на наличие ВЗК с чувствительностью 100% и специфичностью 97%. Проведенный нами анализ уровня ФКП в период обострения ВЗК тоже продемонстрировал высокую чувствительность (96%) этого метода диагностики в период обострения ЯК и БК (рис. 7).

## Заключение

В проведенном исследовании мы обнаружили, что ФКП является полезным неинвазивным маркером воспаления кишечника, который не показал статистически значимых различий с эндоскопической активностью у пациентов с ЯК и БК. Наши данные подтвердили выводы о том, что ФКП можно использовать в качестве маркера активности воспаления для оценки состояния слизистой оболочки кишки. Также обнаружено, что уровень ФКП хорошо коррелирует с индексами эндоскопической и гистологической активности и другими неспецифическими лабораторными показателями воспаления.

Однако в связи с низкой специфичностью ФКП не может заменить инструментальные методы диагностики ВЗК. «Золотым стандартом» диагностики является комбинация эндоскопических, лучевых, лабораторных и гистологических методов исследования. Исследование ФКП в сочетании с реакцией кала на скрытую кровь и специфическими жалобами позволит отобрать пациентов для проведения колоноскопии [12]. Следует отметить, что преимуществом исследования ФКП при БК является то, что повышение его концентрации может отражать сегментарные поражения тонкой кишки, которые недоступны для эндоскопического и гистологического исследования. Поскольку концентрация ФКП коррелирует с гистологической и эндоскопической активностью заболевания, повышенные уровни ФКП могут указывать на неэффективность терапии; кроме того, повышение концентрации ФКП свидетельствует о риске обострения заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фадеева Н.А., Корнеева И.А., Князев О.В., Парфенов А.И. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):107-11 [Fadeeva NA, Korneeva IA, Knyazev OV, Parfenov AI. Biomarkers of activity inflammatory bowel diseases. *Ther Archive*. 2018;90(12):107-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000018
2. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, Geczy CL, Herzberg MC. Anti-infective protective properties of s100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009 Dec 4;8(4):290-305.
3. 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.
4. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*.

- 2015;87(2):30-3 [Osipenko MF, Livzan MA, Skalinskaya MI, Lyaluykova EA. Concentration of faecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Ther Archive*. 2015;87(2):30-3 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587230-33
5. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Geese KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Florian MH. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649-70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;60(2):7-29 [Ivashkin VT, Shelygin Yu.A, Khalif IL, Belousova EA, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;60(2):7-29 (In Russ.)].
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;59(1):6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;59(1):6-30 (In Russ.)].
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):982-1018. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.016
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.
10. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
11. De Suray N, Salleron J, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, de Vos M, Piver E, Mary JY, Colombel JF, Louis E. Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. A sub analysis of the STORI study. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(1):118-9. doi: 10.1016/S1873-9946(12)60294-3
12. Van Rheenen PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:3369-80. doi: 10.1136/bmj.c3369
13. Gisbert JP. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41:56-66. doi: 10.1007/s00508-015-0915-3

Поступила 06.02.2019