

## Сравнение диагностических возможностей фекальных и сывороточных маркёров в определении тяжести атаки язвенного колита

Е.В. Болотова<sup>1</sup>, К.А. Юмусян<sup>1,2</sup>, А.В. Дудникова<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1

им. С.В. Очаповского, г. Краснодар, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Клинические проявления язвенного колита неоднородны и могут меняться с течением времени. Основная проблема в настоящее время — поиск неинвазивных диагностических маркёров для оценки активности и тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом.

**Цель.** Сравнительная оценка диагностической значимости сывороточных и фекальных биомаркёров в зависимости от тяжести атаки язвенного колита.

**Материал и методы исследования.** 178 больных язвенным колитом были разделены на четыре группы в зависимости от наличия и тяжести атаки, группу контроля включала 40 пациентов с синдромом раздражённого кишечника. Определяли цитокиновый профиль (интерлейкины-1, -2, -4, -6, -10, -17, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и концентрацию фекальных маркёров (лактоферрина, кальпротектина, неоптерина), оценивали индекс клинической активности (САИ), баллы по шкале Мейо. Применяли дисперсионный, корреляционный и ROC-анализ. Показатели представлены в виде M (SD) при параметрическом распределении и в виде Me (25–75) при непараметрическом. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У пациентов с язвенным колитом выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с индексом САИ ( $r=0,815$ ,  $p=0,001$ ), интерлейкином-6 ( $r=0,598$ ,  $p=0,001$ ), интерлейкином-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), фактором некроза опухоли  $\alpha$  ( $r=0,701$ ,  $p=0,001$ ), фекальными кальпротектином ( $r=0,881$ ,  $p=0,001$ ), лактоферрином ( $r=0,799$ ,  $p=0,001$ ), неоптеринном ( $r=0,791$ ,  $p=0,001$ ). Выявлены статистически значимые корреляции между САИ и интерлейкином-6 ( $r=0,525$ ,  $p=0,001$ ), интерлейкином-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), фактором некроза опухоли  $\alpha$  ( $r=0,624$ ,  $p=0,001$ ), фекальными кальпротектином ( $r=0,831$ ,  $p=0,001$ ), лактоферрином ( $r=0,672$ ,  $p=0,005$ ), неоптеринном ( $r=0,765$ ,  $p=0,002$ ). Точки отсечения для сывороточных маркёров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания следующие: интерлейкин-6 — 9,6 пг/мл, интерлейкин-17 — 6,6 пг/мл, фактор некроза опухоли  $\alpha$  — 7,6 пг/мл; точки отсечения для фекальных маркёров: кальпротектин — 78,6 мкг/г; лактоферрин — 765 мкг/г; неоптерин — 79,5 мкг/г.

**Вывод.** Выявлена более высокая диагностическая значимость применения фекальных биомаркёров по сравнению с сывороточными, а также преимущества фекального кальпротектина по чувствительности и специфичности среди всех изученных нами показателей.

**Ключевые слова:** язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, неинвазивные биомаркёры

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Юмусян К.А., Дудникова А.В. Сравнение диагностических возможностей фекальных и сывороточных маркёров в определении тяжести атаки язвенного колита. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3): 409–417. DOI: 10.17816/KMJ2022-409.

\*Для переписки: avdudnikova@yandex.ru

Поступила 01.04.2022; принята в печать 05.05.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

\*For correspondence: avdudnikova@yandex.ru

Submitted 01.04.2022; accepted 05.05.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-409

**Comparison of the diagnostic capabilities of fecal and serum markers in determining the severity of an ulcerative colitis attack**E.V. Bolotova<sup>1</sup>, K.A. Yumukyan<sup>1,2</sup>, A.V. Dudnikova<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;<sup>2</sup>Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia**Abstract**

**Background.** The clinical manifestations of ulcerative colitis are heterogeneous and may change over time. The main problem at present is the search for non-invasive diagnostic markers to assess the activity and severity of an attack in patients with ulcerative colitis.

**Aim.** Comparative evaluation of the diagnostic significance of serum and fecal biomarkers depending on the severity of an attack of ulcerative colitis.

**Material and methods.** 178 patients with ulcerative colitis were divided into 4 groups depending on the presence and severity of the attack, the control group included 40 patients with irritable bowel syndrome. The cytokine profile (interleukins-1, -2, -4, -6, -10, -17, tumor necrosis factor  $\alpha$ ) and the concentration of fecal markers (lactoferrin, calprotectin, neopterin) were determined, the clinical activity index (CAI) and scores according to Mayo scale were assessed. Dispersion, correlation and ROC analysis were used. The indicators are presented as M (SD) for parametric distribution and as Me (25–75) for non-parametric distribution. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Patients with ulcerative colitis showed a statistically significant correlation of Mayo scores with the CAI index ( $r=0.815$ ,  $p=0.001$ ), interleukin-6 ( $r=0.598$ ,  $p=0.001$ ), interleukin-17 ( $r=0.587$ ,  $p=0.005$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  ( $r=0.701$ ,  $p=0.001$ ), fecal calprotectin ( $r=0.881$ ,  $p=0.001$ ), lactoferrin ( $r=0.799$ ,  $p=0.001$ ), neopterin ( $r=0.791$ ,  $p=0.001$ ). Statistically significant correlations between CAI and interleukin-6 ( $r=0.525$ ,  $p=0.001$ ), interleukin-17 ( $r=0.587$ ,  $p=0.005$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  ( $r=0.624$ ,  $p=0.001$ ), fecal calprotectin ( $r=0.831$ ,  $p=0.001$ ), lactoferrin ( $r=0.672$ ,  $p=0.005$ ), neopterin ( $r=0.765$ ,  $p=0.002$ ) were found. Cut-off points for serum markers in predicting endoscopically active disease were as follows: interleukin-6 — 9.6 pg/ml, interleukin-17 — 6.6 pg/ml, tumor necrosis factor  $\alpha$  — 7.6 pg/ml; cut-off points for fecal markers: calprotectin, 78.6  $\mu\text{g/g}$ ; lactoferrin — 765  $\mu\text{g/g}$ ; neopterin — 79.5  $\mu\text{g/g}$ .

**Conclusion.** A higher diagnostic significance of the use of fecal biomarkers compared to serum biomarkers, as well as the advantages of fecal calprotectin in terms of sensitivity and specificity among all the indicators we studied were revealed.

**Keywords:** ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, non-invasive biomarkers.

**For citation:** Bolotova EV, Yumukyan KA, Dudnikova AV. Comparison of the diagnostic capabilities of fecal and serum markers in determining the severity of an ulcerative colitis attack. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):409–417. DOI: 10.17816/KMJ2022-409

**Актуальность**

Язвенный колит (ЯК) — хроническое, рецидивирующее, иммунологически опосредованное заболевание, характеризующееся непрерывным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали существенную роль в развитии ЯК цитокинов, хемокинов и факторов роста ангиогенеза как медиаторов иммунновоспалительных реакций [2]. Клинические проявления и течение ЯК неоднородны и могут меняться с течением времени в виде различной степени выраженности атаки/ремиссии [1]. В этой связи основная проблема в настоящее время — оценка активности атаки у пациентов с ЯК.

Достижение заживления слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболе-

ваниями кишечника связано со стойкой клинической ремиссией, снижением частоты госпитализаций, неоплазии, иммуносупрессии, внекишечных проявлений ЯК и хирургических вмешательств [3].

Настоятельная потребность в неинвазивных методах оценки определяется глобальным ростом заболеваемости ЯК во всем мире за последние 50 лет, прежде всего, в трудоспособном возрасте (на втором-третьем десятилетии жизни) [2]. Ряд клинических, эндоскопических, гистологических и лабораторных показателей, используемых для оценки активности атаки, имеют свои преимущества и недостатки [1–3]. Так, клинические показатели обеспечивают только косвенную оценку активности заболевания и не отражают морфологические изменения. В свою очередь, эндоскопические

и гистологические исследования являются точными, но инвазивными и дорогостоящими [1–3]. Использование исследования фекальных тестов в повседневной клинической практике ограничено отсутствием единых референсных интервалов [3].

В этой связи поиск надёжных лабораторных маркеров, которые можно было бы использовать для оценки активности заболевания в условиях рутинной клинической практики, весьма актуален.

### Цель

Целью нашего исследования была сравнительная оценка диагностической значимости сывороточных и фекальных биомаркеров в зависимости от тяжести атаки ЯК.

### Материал и методы исследования

В исследование включены 178 больных ЯК (139 в стадии обострения и 39 в стадии ремиссии), проходивших стационарное и амбулаторное обследование и лечение в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» в 2018–2020 гг. В зависимости от наличия или отсутствия обострения ЯК и тяжести атаки пациенты были распределены на четыре группы, сопоставимые по возрасту и полу: в первую группу вошли 39 пациентов в фазе ремиссии, во вторую группу — 48 больных ЯК с атакой лёгкой степени тяжести, в третью — 46 пациентов с атакой средней степени тяжести, в четвёртую группу — 45 пациентов с тяжёлой атакой ЯК. В контрольную группу были включены 40 пациентов с синдромом раздражённого кишечника с преобладанием диареи.

Для оценки воспаления слизистой оболочки при колоноскопии использовали шкалу Мейо [4]. Тяжесть атаки ЯК определяли следующим образом: 0–2 балла — ремиссия (при этом оценка параметров ректального кровотечения и эндоскопического состояния слизистой оболочки — 0 баллов); 3–5 баллов — лёгкая атака ЯК; 6–9 баллов — среднетяжёлая атака ЯК; 10–12 баллов — тяжёлая атака ЯК.

Клиническую активность оценивали с помощью индекса клинической активности (CAI — от англ. clinical activity index) [5]. Степени клинической активности были определены следующим образом: 1–4 — неактивное заболевание, 5–12 — умеренная активность, >12 — высокая активность [4].

Медикаментозную терапию больных ЯК проводили согласно стандартным протоколам лечения с использованием 5-аминосалицилатов,

преднизолона, будесонида, азатиоприна, меркаптопурина, метотрексата и антибиотиков [4].

Критерии включения в основную группу: больные ЯК в активной стадии заболевания, возраст >18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента. Критерии включения в группу контроля: наличие диагноза «синдром раздражённого кишечника», возраст >18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, положительный тест на антитела к вирусам гепатитов В и С, первичный и вторичный иммунодефицит, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, колэктомия, острые инфекционные заболевания, психические заболевания.

Сывороточную концентрацию фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 — в венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением одноимённых наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и планшетного фотометра StarFax-2100 (Awareness Technology Inc., США).

Образцы кала (примерно 0,1 г) разводили в чашке Петри ампулой физиологического раствора (изотонического раствора хлорида натрия, 10 мл), после чего фекальные экстракты в объёме 100 мкл подвергали замораживанию в пробирках Эппендорфа. Концентрации фекального лактоферрина (ФЛФ), фекального кальпротектина (ФКП) и фекального неоптерина (ФНП) определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования №67 от 05.10.2018 одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. С целью выбора метода статистического анализа проводили определение нормальности распределения. Проверку значимости различий между средними в разных группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA — от англ. analysis of variation). Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный

анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведён с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Показатели представлены в виде  $M$  ( $SD$ ), где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение при параметрическом распределении, а также в виде медианы ( $Me$ ) и 25-го и 75-го перцентилей при непараметрическом распределении. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Основные клиничко-инструментальные данные и результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, возраст-половой состав групп был сопоставим. Достоверно более высокие средние значения индекса САИ, баллов по шкале Мейо и длительности заболевания, как и ожидалось, выявлены в группе с тяжёлой атакой ЯК ( $p > 0,05$ ). Наиболее молодой средний возраст дебюта ЯК зарегистрирован в группе больных с тяжёлой атакой, наиболее старший возраст — в группе пациентов с ремиссией ЯК ( $p = 0,001$ ).

Семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника составил 16,5% (36 человек) исследуемой когорты. Пациенты с семейным анамнезом воспалительных заболеваний кишечника достоверно чаще встречались в группах с атакой средней и тяжёлой степени ( $p < 0,05$ ).

Доля активных курильщиков в изучаемой когорте составила 18,3% (40 человек), что статистически значимо ниже, чем доля бывших курильщиков, составившая 44,0% (96 человек;  $\chi^2 = 5,67$ ,  $p = 0,001$ ) и доля некурящих — 37,6% (82 человека;  $\chi^2 = 4,59$ ,  $p = 0,001$ ). Наиболее низкая частота курения выявлена в контрольной группе, где она составила 2,0% (8 человек), что сопоставимо с группой пациентов с тяжёлым течением ЯК ( $p = 0,08$ ), в остальных группах преобладали активные курильщики. Частота пациентов с анамнезом курения (бывших курильщиков) в группах с ЯК оказалась сопоставима, наиболее низкая доля бывших курильщиков зарегистрирована в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частой локализацией поражения толстой кишки в когорте пациентов с ЯК был проктит — 42,1% (75), преимущественно он встречался в группе пациентов с лёгким течением и ремиссией, выявлены достоверные различия между первой и четвёртой группами (56,4% против 28,8%;  $\chi^2 = 4,59$ ,  $p = 0,04$ ). На втором месте стоял левосторонний колит, который встречался у 33,7% — 60 пациентов с ЯК.

Частота его в основных группах была сопоставима ( $p > 0,05$ ). Частота тотального поражения кишечника (панколит) оказалась наименьшей и составила 23,6% (42 пациента с ЯК), наиболее часто панколит встречался в группе больных с тяжёлым течением ЯК. Получены достоверные различия между группами с лёгкой атакой и ремиссией ЯК и группами с тяжёлой атакой и средней тяжестью ( $p < 0,05$ ).

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал достоверно более высокие средние уровни острофазовых маркёров — С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов — в группах больных ЯК с тяжёлой и среднетяжёлой атакой. Выявлены достоверные различия между группами пациентов с лёгкой атакой и ремиссией и группами с тяжёлой и среднетяжёлой атакой ЯК ( $p < 0,5$ ).

Помимо стандартных показателей острофазового ответа, нами дополнительно были изучены перспективные сывороточные и фекальные биомаркёры (табл. 2).

Наибольшие средние значения концентрации фекальных биомаркёров ФКП, ФЛФ и ФНП выявлены в группах пациентов с тяжёлой атакой и атакой средней тяжести. Получены достоверные различия между средними значениями ФНП в группе пациентов с ремиссией и контрольной группе ( $p = 0,002$ ), а также между значениями в группе пациентов с лёгкой атакой и атакой средней тяжести (вторая и третья группы), в группах пациентов с тяжёлой атакой и атакой средней тяжести ( $p = 0,01$ ). Для ФЛФ получены достоверные различия между группой пациентов в ремиссии и пациентами с лёгкой атакой ( $p = 0,02$ ), между пациентами с лёгкой атакой и атакой средней тяжести ( $p = 0,002$ ), а также между пациентами с лёгкой и тяжёлой атакой ( $p = 0,0001$ ). Единственным маркёром, имеющим достоверные различия между всеми группами, оказался ФКП.

Средний уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  при тяжёлой атаке ЯК составил 31,7 (19,1–58,4) пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе пациентов с ремиссией ( $p = 0,001$ ), в группе пациентов с лёгкой атакой ( $p = 0,001$ ) и контрольной группе ( $p = 0,0001$ ), тогда как при сравнении с группой пациентов с атакой средней тяжести значения оказались сопоставимыми ( $p = 0,07$ ).

Сравнительный анализ концентрации ИЛ в зависимости от тяжести атаки ЯК продемонстрировал их достоверно более высокие значения в группах пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой атакой ЯК ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия между пациентами

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов, включённых в исследование (n=218), Me (25–75)

Показатели	Основные группы				Контрольная группа	Статистическая значимость различий
	Первая группа (ремиссия)	Вторая группа (лёгкая степень тяжести атаки)	Третья группа (средняя степень тяжести атаки)	Четвёртая группа (тяжёлая степень атаки)		
	n=39	n=48	n=46	n=45		
Пол м/ж, абс.	19/20	22/26	26/20	22/23	20/20	нд
Шкала Мейо, баллы, M±SD	—	3,4±0,9	6,5±1,1	10,7±1,3	—	p <sub>1,3</sub> =0,001 p <sub>1,2</sub> =0,03
Индекс клинической активности, баллы, M±SD	—	2,9±0,9	7,9±1,8	12,8±2,2	—	p <sub>1,3</sub> =0,0001 p <sub>1,2</sub> =0,001
Возраст на момент исследования, годы, M±SD	39,6±4,8	38,3±6,4	36,7±6,6	32,4±5,1	32,3±3,9	нд
Возраст на момент постановки диагноза, годы, M±SD	37,6±6,7	28,1±4,1	22,6±5,9	17,6±7,3	—	p <sub>1,4</sub> =0,001
Средняя продолжительность заболевания, годы	1,6 (0,7–4,9)	5,5 (3,5–9,7)	7,9 (5,6–10,9)	11,6 (7,5–14,9)	—	p <sub>1,4</sub> =0,001 p <sub>2,4</sub> =0,001 p <sub>3,4</sub> =0,01
Семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника, абс. (%)	5 (12,8)	5 (10,4)	11 (23,9)	12 (26,7)	3 (7,5)	p <sub>1,4</sub> =0,01 p <sub>2,3</sub> =0,01 p <sub>к,3</sub> =0,01 p <sub>4,к</sub> =0,001
Анамнез курения, абс. (%): – активный курильщик	11 (28,2)	8 (16,6)	7 (15,2)	6 (13,3)	8 (2,0)	p <sub>1,4</sub> =0,01 p <sub>к,3</sub> =0,01 p <sub>к,2</sub> =0,01 p <sub>к,4</sub> =0,01 p <sub>к,1</sub> =0,01
– бывший курильщик	23 (58,9)	19 (39,5)	20 (43,5)	21 (46,7)	13 (32,5)	нд
– некурящий	5 (12,8)	21 (43,8)	19 (41,3)	18 (40,0)	19 (47,5)	p <sub>1,2</sub> =0,01 p <sub>1,3</sub> =0,01 p <sub>1,4</sub> =0,01 p <sub>к,1</sub> =0,01
Локализация поражения, абс. (%): – левосторонний колит	11 (28,2)	18 (37,5)	17 (36,9)	14 (31,1)	—	нд
– проктит	22 (56,4)	25 (52,1)	15 (32,6)	13 (28,8)	—	p <sub>1,4</sub> =0,003
– панколит	5 (12,8)	5 (10,4)	14 (30,4)	18 (40,0)	—	p <sub>1,4</sub> =0,002 p <sub>1,3</sub> =0,001 p <sub>2,3</sub> =0,001 p <sub>2,4</sub> =0,001
С-реактивный белок, мг/л, Me (25–75)	2,9 (0,0–5,4)	5,2 (2,1–8,5,5)	10,1 (6,5–16,6)	22,5 (17,3–30,2)	2,1 (0,0–4,1)	p <sub>1,3</sub> =0,001 p <sub>1,к</sub> =0,001
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч, Me (25–75)	6,2 (4,4–7,8)	12,7 (8,6–15,9)	22,4 (18,6–28,9)	39,6 (28,7–41,1)	5,8 (4,1–7,8)	p <sub>1,3</sub> =0,001 p <sub>2,к</sub> =0,01 p <sub>1,4</sub> =0,0001
Фибриноген, г/л	3,9 (2,9–4,4)	5,2 (3,9–5,5)	5,1 (4,5–6,6)	6,9 (4,9–7,1)	3,6 (2,1–4,1)	нд
Гемоглобин, г/л	127,2 (105,6–156,6)	128,9 (110,5–156,7)	126,9 (112,5–136,7)	123,5 (79,8–145,3)	135,3 (117,4–161,2)	нд

Примечание: нд — различия недостоверны; абс. — абсолютные значения.

**Таблица 2.** Значения фекальных и сывороточных маркёров у пациентов, включённых в исследование (n=218), Me (25–75)

Показатели	Основные группы, n=178				Контрольная группа n=40	Статистическая значимость различий
	Первая группа (ремиссия)	Вторая группа (лёгкая степень тяжести атаки)	Третья группа (средняя степень тяжести атаки)	Четвёртая группа (тяжёлая степень атаки)		
	n=39	n=48	n=46	n=45		
Фекальный неоптерин, нг/г	46,5 (38,2–99,6)	56,9 (50,5–78,9)	105,3 (56,1–248,6)	215,7 (75,6–302,6)	22,7 (7,4–61,3)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{1,к}=0,02$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{3,4}=0,01$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	66,9 (25,8–109,9)	208,5 (107,2–313,2)	631,2 (219,2–1237,1)	1431,4 (834,6–2013,5)	31,5 (20,3–82,5)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,к}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,001$ $p_{3,4}=0,001$
Фекальный лактоферрин, мг/г	53,2 (18,4–91,6)	124,6 (11,2–197,3)	533,1 (79–919,2)	903,2 (263,1–1890,5)	62,5 (13,5–86,7)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,002$ $p_{к,2}=0,001$ $p_{1,4}=0,0001$
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , пг/мл	3,9 (0,5–7,7)	15,2 (5,3–19,7)	25,4 (6,6–41,3)	31,7 (19,1–58,4)	4,0 (0,00–7,6)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,001$ $p_{2,к}=0,002$
ИЛ-1, пг/мл	2,5 (2,1–2,7)	3,4 (3,1–3,7)	3,9 (3,5–4,7)	4,9 (3,1–7,7)	2,3 (1,1–1,7)	$p > 0,05$
ИЛ-2, пг/мл	5,1 (2,3–6,1)	6,3 (3,9–7,9)	7,5 (0,0–12,3)	6,5 (0,0–12,3)	5,2 (0,0–7,8)	$p > 0,05$
ИЛ-4, пг/мл	0,7 (0,0–0,9)	1,2 (0,0–2,1)	1,1 (0,0–1,9)	0,8 (0,1–1,0)	0,5 (0,0–1,0)	$p > 0,05$
ИЛ-6, пг/мл	11,3 (8,9–14,4)	14,8 (6,2–27,3)	21,3 (6,1–33,2)	29,3 (17,8–54,8)	9,0 (0,0–17,5)	$p_{1,4}=0,001$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,к}=0,01$
ИЛ-10, пг/мл	4,5 (3,3–5,8)	5,8 (0,0–25,8)	6,4 (0,0–9,6)	8,1 (0,0–11,3)	3,5 (0,0–13,9)	$p > 0,05$
ИЛ-17, пг/мл	5,8 (3,3–7,9)	14,3 (5,8–21,8)	17,3 (5,9–27,7)	28,1 (8,1–62,6)	4,9 (0,0–13,2)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,01$ $p_{2,к}=0,01$

Примечание: ИЛ — интерлейкин.

в ремиссии (первая группа) и больными с тяжёлым среднетяжёлым течением (третья и четвёртая группы), а также между контрольной и основными группами были получены для ИЛ-6 и ИЛ-17 ( $p < 0,05$ ). При ремиссии ЯК, лёгкой степени тяжести и в контрольной группе концентрация данных показателей была статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в уровне ИЛ-2 и ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 получено не было ( $p > 0,05$ ).

В исследуемой нами когорте пациентов с ЯК выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с индексом САИ ( $r=0,815$ ,  $p=0,001$ ), концентрациями сывороточных ИЛ-6 ( $r=0,598$ ,  $p=0,001$ ), ИЛ-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ( $r=0,701$ ,  $p=0,001$ ), а также концентрацией фекальных маркёров — ФКП ( $r=0,881$ ,  $p=0,001$ ), ФЛФ ( $r=0,799$ ,  $p=0,001$ ), ФНП ( $r=0,791$ ,  $p=0,001$ ). Корреляции между САИ

и вышеуказанными параметрами были сопоставимыми: концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови ( $r=0,25$ ,  $p=0,001$ ), ИЛ-17 ( $r=0,587$ ,  $p=0,005$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $r=0,624$ ,  $p=0,001$ ) и концентрации ФКП ( $r=0,831$ ,  $p=0,001$ ), ФЛФ ( $r=0,672$ ,  $p=0,005$ ), ФНП ( $r=0,765$ ,  $p=0,002$ ). И напротив, статистически значимой корреляции между баллами по шкале Мейо и такими маркёрами, как сывороточная концентрация С-реактивного белка ( $r=0,213$ ,  $p=0,06$ ), ИЛ-2 ( $r=0,227$ ,  $p=0,07$ ), ИЛ-10 ( $r=0,144$ ,  $p=0,07$ ), ИЛ-4 ( $r=0,164$ ,  $p=0,07$ ), получено не было.

Анализ ROC-кривой выявил точку отсечения для ИЛ-6, равную 9,6 пг/мл, при прогнозировании эндоскопически активного заболевания:  $>1$  балла по шкале Мейо, с чувствительностью 95%, специфичностью 80%, положительным прогностическим значением 95% и отрицательным прогностическим значе-

нием 50% — AUC [95% доверительный интервал (ДИ)] = 0,93 (0,844–1,000);  $p=0,001$ .

Точкой отсечения для ИЛ-17 стал уровень 6,6 пг/мл, что соответствовало чувствительности 92%, специфичности 60%, с положительным прогностическим значением 95% и отрицательным 50% — AUC (95% ДИ) = 0,928 (0,840–1,000);  $p=0,001$ .

Точкой отсечения для фактора некроза опухоли  $\alpha$  стала концентрация 7,6 пг/мл, что соответствовало чувствительности 95% и специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 97% и отрицательным 80% — AUC (95% ДИ) = 0,975 (0,931–1,000);  $p=0,001$ .

Среди фекальных биомаркёров, точкой отсечения для ФКП стало значение 78,6 мкг/г соответственно чувствительности 97% и специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 91% и отрицательным 80% — AUC (95% ДИ) = 0,995 (0,979–1,000);  $p=0,001$ . Точка отсечения ФЛФ, равная 765 мкг/г, соответствовала чувствительности 97% и специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 95% и отрицательным 60% эндоскопически активного заболевания — AUC (95% ДИ) = 0,968 (0,915–1,000),  $p=0,001$ . Концентрация ФНП 79,5 мкг/г соответствовала чувствительности 96%, специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 93% и отрицательным 80% — AUC (95% ДИ) = 0,966 (0,871–1,000);  $p=0,001$ .

### Обсуждение

В нескольких клинических исследованиях изучали полезность ФКП и ФЛФ в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздражённого кишечника, для прогнозирования рецидива и в качестве биомаркёра активности заболевания при ЯК [5, 6]. Проведённое в 2015 г. многоцентровое поперечное исследование ACERTIVE, включавшее 371 пациента, показало, что уровни ФКП были статистически выше у больных с эндоскопической и гистологической активностью, были предложены уровни отсечения 150–250 мкг/г [7]. В исследовании, проведённом в 2013–2017 гг. с участием 185 пациентов показано, что уровень ФКП  $\geq 170$  мкг/г предсказывает эндоскопическую активность, а ФКП  $\geq 135$  мкг/г — гистологическую активность [8]. По этой причине, мы полагаем, в клинической практике для оптимизации идентификации пациентов с постоянной эндоскопической и гистологической активностью заболевания могут быть выбраны более низкие пороговые значения ФКП.

Полученные нами данные демонстрируют преимущества ФКП как наиболее чувствительно маркёра, отражающего активность ЯК. Вместе с тем, анализ ROC-кривой показал, что наилучшая точка отсечения для концентрации ФКП, прогнозирующая эндоскопически активное заболевание, составляет 78,6 мкг/г, что несколько выше, чем в исследовании G. D'Haens, где точка отсечения соответствовала 50 мкг/г и ниже величины аналогичного показателя (100 мкг/г), полученного P.F. van Rheezen и соавт. [9, 10]. Согласно данным проведённого в 2009 г. метаанализа, чувствительность ФКП составляет 93% (95% ДИ 0,85–0,97), а специфичность — 96% (95% ДИ 0,79–0,99) [11].

Значение уровня ФЛФ 76,5 г/г соответствовало чувствительности 97%, специфичности 80%, с положительным прогностическим значением 95% и отрицательным 60% при прогнозировании эндоскопически активного заболевания [12]. В другом метаанализе сообщают, что чувствительность ФЛФ составляет 80% (95% ДИ 78–83), а специфичность — 82% (95% ДИ 79–84) [13].

В исследовании N. Husain и соавт. предельное значение концентрации ФНП в кале было несколько выше, чем в нашей работе, составив 98,4 нг/г (чувствительность 87,5% для прогнозирования активного ЯК при специфичности 81,8%) [14]. Отмечена незначительная тенденция к увеличению концентрации ФНП в кале у пациентов с клинически активным панколитом по сравнению с пациентами с левосторонним колитом [14].

Синтез ФНП происходит почти исключительно в активированных макрофагах, главным образом под влиянием интерферона, в связи с этим уровень ФНП может повышаться при любой активации врождённого иммунитета с вовлечением кишечника [9]. Об этом свидетельствуют работы, посвящённые изучению данного фекального маркёра при COVID-19, данное явление обусловлено высвобождением множества цитокинов и хемокинов энтероцитами [15].

Среди сывороточных маркёров только ИЛ-6, ИЛ-17 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  достоверно коррелировали с величиной баллов по шкале Мейо. Корреляция между этими показателями и САИ также была достоверной, хотя и более слабой. ИЛ-6 — мощный плейотропный цитокин, который регулирует Т-клеточную дифференцировку, активацию и устойчивость к апоптозу. В частности, ИЛ-6 способствует накоплению мононуклеарных клеток в местах повреждения, главным образом за счёт продукции моноцитарного хемотаксического белка

МСР-1, ангиопролиферации и антиапоптотической функции [10–15]. Повышенные концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с активным ЯК, однако корреляция между концентрацией цитокинов и тяжестью заболевания остаётся спорной [15].

Передача сигналов ИЛ-6 в Т-клетках имеет решающее значение для дифференцировки Т-хелперов Th17, которые характеризуются экспрессией рецептора, связанного с секрецией ИЛ-17, — цитокина, обнаруженного повышенным при ЯК [15]. Он служит основным эффектором клеток Th17, но также продуцируется другими типами клеток, включая CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, нейтрофилы и, возможно, тучные клетки [13]. Генетические исследования указывают на роль ИЛ-17 и Th17 в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [15].

На сегодняшний день получены данные, подтверждающие участие Th17 в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [11–15]. Высокая экспрессия ИЛ-17 мРНК<sup>1</sup> обнаружена в слизистой оболочке кишечника у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [14]. Точное место ИЛ-17 в патогенезе ЯК остаётся неясным, поскольку его защитная роль в воспалении кишечника предполагалась на основе Т-клеточно-зависимых и Т-клеточно-независимых моделей колита. Вместе с тем, несмотря на неясную роль ИЛ-17 в патогенезе ЯК, его концентрации в сыворотке крови тесно коррелируют с тяжестью заболевания [15].

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют более высокую диагностическую значимость применения фекальных биомаркёров по сравнению с сывороточными показателями воспаления, а также преимущества ФКП по чувствительности и специфичности среди всех изученных нами лабораторных показателей.

### Выводы

1. У пациентов с язвенным колитом выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с индексом клинической активности, концентрациями сывороточных (интерлейкина-6, интерлейкина-17, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и фекальных маркёров (кальпротектина, лактоферрина, неоптерина). Установлены статистически значимые корреляции между индексом клинической активности и теми же сывороточными и фекальными маркёрами.

2. При прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо),

согласно данным анализа ROC-кривой, установлены точки отсечения для сывороточных и фекальных маркёров.

**Участие авторов.** Е.В.Б. — редактирование текста; К.А.Ю. — сбор материала и анализ полученных данных, написание текста; А.В.Д. — анализ результатов, написание текста.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., Князев О.В., Барановский А.Ю., Николаева Н.Н., Ткачев А.В. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. [Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, Belousova YA, Chashkova Y Yu, Lakhin AV, Knyazev OV, Baranovsky AYU, Nikolayeva NN, Tkachev AV. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.

2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017;79(3):3–9. [Tertychny AS, Akhrieva KhM, Maev IV, Zayratyants OV, Selivanova LS. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv patologii*. 2017;79(3):3–9. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20177933-9.

4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В. Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Achkasov SI, Baranovskij AYU,

<sup>1</sup> мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

Belousova EA, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Kostenko NV, Lapina TL, Maev IV, Moskalev AI, Nizov AA, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Rummyanov VG, Timerbulatov VM, Tertychnyj AS, Tkachev AV, Truhmanov AS, Halif AL, Hubezov DA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shchukina OB. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;25(1):48–65. (In Russ.) EDN: UIORXR.

5. Magro F, Lopes S, Coelho R, Cotter J, Dias de Castro F, Tavares de Sousa H, Salgado M, Andrade P, Vieira AI, Figueiredo P, Caldeira P, Sousa A, Duarte MA, Ávila F, Silva J, Moleiro J, Mendes S, Giestas S, Ministro P, Sousa P, Gonçalves R, Gonçalves B, Oliveira A, Chagas C, Torres J, Dias CC, Lopes J, Borralho P, Afonso J, Geboes K, Carneiro F; Portuguese IBD Study Group (GEDII). Accuracy of faecal calprotectin and neutrophil gelatinase B-associated lipocalin in evaluating subclinical inflammation in UlceRaTIVE Colitis — the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):435–444. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw170.

6. Hart L, Chavannes M, Kherad O, Maedler C, Mourad N, Marcus V, Afif W, Bitton A, Lakatos PL, Brassard P, Bessissow T. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):46–52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz107.

7. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802–819; quiz 820. DOI: 10.1038/ajg.2015.120.

8. Frin AC, Filippi J, Boschetti G, Flourie B, Draï J, Ferrari P, Hebuterne X, Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and

zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):11–16. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.001.

9. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Norman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2012;18:2218–2224. DOI: 10.1002/ibd.22917.

10. 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:c3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369.

11. Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2009;15:1746–1754. DOI: 10.1002/ibd.20920.

12. Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, Ozaki R, Tokunaga S, Kikuchi O, Minowa S, Mitsui T, Miura M, Saito D, Hayashida M, Miyoshi J, Matsuura M, Yoneyama M, Ohnishi H, Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):197. DOI: 10.1186/s12876-021-01788-4.

13. Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasy MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(3):246–251. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb.

14. Grabherr F, Effenberger M, Pedrini A, Mayr L, Schwärzler J, Reider S, Enrich B, Fritsche G, Wildner S, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Scholl-Bürgi S, Müller T, Moschen A, Adolph TE, Tilg H. Increased fecal neopterin parallels gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(1):e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293.

15. Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, Sandborn WJ. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):374–388.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.018.

## Сведения об авторах

**Болотова Елена Валентиновна**, докт. мед. наук, проф., каф. терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия; bolotowa\_e@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-6257-354X

**Юмукян Кнара Андраниковна**, аспирант, каф. терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия; врач, гастроэнтерологическое отделение, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», г. Краснодар, Россия; yumukyan\_ka@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9825-7610

**Дудникова Анна Валерьевна**, канд. мед. наук, врач, консультативно-диагностическое отделение, Клиника ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия; avdudnikova@yandex.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2601-7831

## Author details

**Elena V. Bolotova**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; bolotowa\_e@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-6257-354X

**Knara A. Yumukyan**, Postgrad. Stud., Depart. of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; gastroenterologist, Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital; Krasnodar, Russia; yumukyan\_ka@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9825-7610

**Anna V. Dudnikova**, M.D., Cand. Sci. (Med.), therapist, Clinic of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; avdudnikova@yandex.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2601-7831