

УДК 616.34-018.73-002-036.1-07:577.12:616-003.235

О.В. Усачова, В.В. Печугіна

Фекальний кальпротектин як діагностичний маркер ступеня важкості запального процесу у слизовій оболонці кишечника (огляд літератури)

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):70-73; doi 10.15574/SP.2018.91.70

У статті наведено сучасні літературні дані про доцільність виявлення раннього маркера запального процесу при інфекційних та неінфекційних захворюваннях кишечника. Показано, що гострі кишкові інфекції займають провідне місце серед інфекційних захворювань, особливо у дітей. Для правильної постановки діагнозу, визначення ступеня важкості запального процесу у слизовій оболонці кишечника, встановлення етіології захворювання та топіки ураження при гострих кишкових інфекціях може застосовуватися визначення фекального кальпротектину.

Ключові слова: фекальний кальпротектин, шлунково-кишковий тракт, запальні захворювання, діти.

Faecal calprotectin as a diagnostic inflammatory marker of severity in the intestinal mucous membrane (a literature review)

O.V. Usacheva, V.V. Pechugina

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The article presents the modern literature data on expediency of the early inflammatory marker detection in the intestinal contagious and noncontagious diseases. It is shown that acute intestinal infections continue to take a leading place among contagious diseases, especially in children. In order to provide correct diagnosis, determine the severity level of the inflammatory process in the intestinal mucous membrane, establish the aetiology of the disease and the localisation of lesion in acute intestinal infections, the faecal calprotectin may be used.

Key words: faecal calprotectin, gastrointestinal tract, inflammatory diseases, children.

Фекальный кальпротектин как диагностический маркер степени тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника (обзор литературы)

Е.В. Усачева, В.В. Печугина

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В статье приведены современные литературные данные о целесообразности определения раннего маркера воспалительного процесса при инфекционных и неинфекционных заболеваниях кишечника. Показано, что острые кишечные инфекции продолжают занимать ведущее место среди инфекционных заболеваний, особенно у детей. Для правильной постановки диагноза, определения степени тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, для определения этиологии заболевания и топики поражения при острых кишечных инфекциях может быть использовано определение фекального кальпротектина.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, желудочно-кишечный тракт, воспалительные заболевания, дети.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ), за термінологією ВООЗ, — це діарейні хвороби, які об'єднують понад 30 захворювань бактеріальної, вірусної або протозойної етіології, основним симптомом яких є гостра діарея. Гострі кишкові інфекції є одними з найактуальніших інфекційних захворювань, що обумовлено великим поширенням і розвитком у частини хворих важкого та загрозливого для життя стану [11]. Це одна з найсерйозніших проблем охорони здоров'я як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. На сьогодні у структурі інфекційних захворювань вони поступаються тільки респіраторним вірусним інфекціям. За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється близько 2 млрд хворих на ГКІ, захворюваність має тенденцію до зростання [4]. Гострі кишкові інфекції належать до керованих захворювань, оскільки показники захворюваності пов'язані із соціально-економічними і соціально-гігієнічними умовами [2]. Незалежно від етіології, інфікування людей збудниками ГКІ відбувається переважно харчовим або вод-

ним шляхом (кожен день з їжею і водою людина поглинає до 1 млрд мікробних клітин). Сучасні епідеміологічні дослідження показують, що етіологічна структура кишкових інфекцій у різних країнах має свої відмінності. Так, якщо в економічно розвинених країнах на вірусну етіологію ГКІ припадає 75–80%, а на бактеріальну — 15–20% усіх верифікованих випадків ГКІ, то в країнах, що розвиваються, домінують захворювання бактеріальної етіології [10].

Прогрес лабораторних методів діагностики дозволив істотно розширити уявлення про етіологічні чинники. Згідно з поширеною думкою, етіологічне значення вірусів особливо велике у хворих на гастроентерити. Етіологічній розшифровці гастроентеритів сприяло виділення у випорожненнях хворих різних вірусів, проте роль багатьох із них у розвитку захворювання досі остаточно не з'ясована [8]. При цьому наслідки ГКІ залежать від правильно проведеної діагностики, що є основою для етіотропної терапії та дозволяє істотно знизити

ризик несприятливих результатів. Тому питання ранньої етіологічної діагностики у таких хворих не втрачають актуальності.

Сучасна етіологічна діагностика ГКІ характеризується безперервним удосконаленням вже існуючих традиційних методів дослідження (бактеріологічного, вірусологічного, серологічного і паразитологічного) і пошуками нових, ефективніших, напрямків діагностики. При цьому від імовірної етіології залежить вибір терапії, передусім антибактеріальної.

Типовою ознакою ГКІ є тривалість діареї і її резистентність до антибактеріальної терапії, що залежить від характеру запальних, патоморфологічних і метаболічних змін у слизовій оболонці кишечника на тлі порушення мікроекосистеми [9]. Для визначення активності запалення при захворюваннях кишечника досі широко використовують дослідження крові на наявність С-реактивного білка (СРБ). До останнього часу СРБ вважався найбільш чутливим і специфічним клініко-лабораторним індикатором запалення. Проте головним недоліком цього методу є те, що рівень СРБ свідчить лише про наявність запального процесу, а не про його локалізацію. Високі концентрації СРБ у сироватці крові можуть спостерігатися не лише при запальних захворюваннях кишечника, але й при вірусних і бактеріальних інфекціях інших органів, системних ревматичних захворюваннях, наявності в організмі новоутворень, а також при багатьох інших патологіях, не пов'язаних із шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Аналогічна ситуація і з використанням показників швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в якості маркера запалення. Вказуючи на наявність запалення, прискорена ШОЕ не дає інформації про його джерело. Прискорена ШОЕ спостерігається також при низці інших запальних захворювань, не пов'язаних із ШКТ, що, у свою чергу, не дозволяє вважати цей показник специфічним маркером для запальних захворювань кишечника [12]. У зв'язку з цим для вдосконалення діагностики ступеня важкості запального процесу в слизовій оболонці кишечника і точнішої оцінки топіки ураження нині застосовується новий діагностичний показник — рівень кальпротектину (КП) у калі [7].

Метою роботи було проведення аналізу доступних літературних джерел щодо ефективності використання фекального КП з метою діагностики виразності запального процесу у кишечнику, зокрема при ГКІ.

Фекальний КП уперше був виділений I. Dale і співавт. у 1983 р. у цитоплазмі гранулоцитів як протеїн, що здійснює протимікробну дію [3]. Це специфічний маркер запалення кишечника, білок, що продукується нейтрофілами і вивільнюється при запаленні. Це кальцій- і цинк-зв'язувальний білок сімейства білків S100, відомий також як MRP, — 8/14, альгранулін А/В і S100A8/A9. Кальпротектин зв'язується з кальцієм за нормальних умов, і саме зв'язок з кальцієм робить його укрій стійким до нагрівання і протеолізу. Цей білок продукують як нейтрофіли (нейтрофільні гранулоцити), так і моноцити. У нейтрофілах КП міститься у цитозольних гранулах у концентрації від 5 до 15 мг/л, що становить біля 60% усієї фракції розчинних цитоплазматичних білків і 5% усіх білків цих клітин [25]. Серед його функцій виділяють захист клітин від лейкоцитарних і бактеріальних протеаз. Бактеріостатичні, фунгіцидні його властивості обумовлені зв'язком з цинком. Також білок проявляє внутрішню- і позаклітинну функцію регуляції процесів запалення [20,22].

Його рівень у крові, синовіальній рідині, сечі і калі відображає активність запалення і поширеність ураження. В умовах запалення концентрація КП плазми крові збільшується в 5–40 разів [19,21]. У калі хворих із запальними захворюваннями кишечника концентрація фекального КП значно зростає і може бути у декілька разів вищою, ніж у плазмі крові. Також виявлений зв'язок між концентрацією КП у калі та екскрецією нейтрофілів, що підтверджує пряму залежність його рівня від активності запального процесу в товстій кишці, оскільки є результатом посиленої міграції нейтрофілів через запалену слизову оболонку кишечника [18,23].

Методика визначення рівня фекального КП заснована на застосуванні імуноферментного (ІФА) й імунохроматографічного тестів.

Фекальний КП, як маркер запалення в кишечнику, має певні переваги: він не схильний до дії протеолітичних ферментів, зберігається в зразках випорожнень впродовж семи днів при кімнатній температурі, для визначення його рівня методом ІФА достатньо невеликої кількості зразка калу — усього 50 мг [23]. Усе це, за даними ряду досліджень, дозволяє вважати КП досить інформативним маркером визначення запалення неінвазивним методом, що допомагає проводити діагностику (з урахуванням топіки ураження різних відділів ШКТ),

диференціальну діагностику і контроль за перебігом різних форм ГКІ у дітей [7].

Помірно підвищені значення КП спостерігаються при ураженні слизової оболонки ШКТ (у тому числі при целиації, лактазній недостатності, аутоімунному гастриті), значно підвищені концентрації визначаються при запальних захворюваннях кишечника, бактеріальних інфекціях ШКТ, дивертикулах та онкологічних захворюваннях, постійному прийомі нестероїдних протизапальних засобів (НПВС) [25].

У багатьох роботах продемонстрована ефективність визначення фекального КП при таких захворюваннях, як неспецифічний виразковий коліт (НВК), хвороба Крона (ХК). На прикладі роботи О.Ф. Татьяниної і співавт. демонструємо, що у дітей із запальними захворюваннями кишечника концентрація фекального КП підвищується, корелюючи з клінічною й ендоскопічною активністю хвороби, а також з поширеністю ураження кишечника. Було досліджено 62 дитини, у тому числі 42 дитини з НВК та 20 дітей з ХК. Діагнози НВК і ХК встановлено на підставі даних клініко-лабораторних, імунологічних, ендоскопічних і морфологічних методів дослідження. Високий рівень фекального КП відмічений у 71% хворих НВК і у 75% пацієнтів з ХК. Нормою вважали значення концентрації фекального КП в інтервалі від 0 до 76,7 мкг/г ($M \pm 1,5$) [6]. Автори показують, що фекальний КП може служити надійним маркером активності запалення при ХК і НВК [13]. Слід зазначити, що бактерійний гастроентерит і нестероїдна ентеропатія також призводять до підвищення концентрації КП [14].

Існують дані про діагностичну цінність фекального КП у дітей з ГКІ. У роботі И.К. Кессаева та співавт. фекальний КП у зразках випорожнень визначали у 192 дітей з кишковими інфекціями, у тому числі у 148 дітей вірусної етіології, у 44 – бактеріальної етіології. Діагноз підтверджували загальноприйнятими бактеріологічними і серологічними методами. Частота визначення етіології ГКІ склала 67,7%. У 22,3% випадків етіологію захворювання встановити не вдалося. У структурі бактеріальних діарей діагностувалися: ешерихіоз (47,7%), сальмонельоз (25,0%), шигельоз (20,5%), ієрсиніоз (4,5%), кампілобактеріоз (2,3%); у структурі вірусних – ротавірусна (84,5%), норовірусна (13,5%), аденовірусна (1,4%), ентеровірусна (0,7%) інфекція. Встано-

влено помірне підвищення фекального КП до $95,3 \pm 5,15$ мкг/г у пацієнтів з вірусними діареями та істотне збільшення фекального КП (до $513,27 \pm 42,19$ мкг/г) у дітей з бактеріальними діареями, що перевищує референтні значення у понад п'ять разів. У пацієнтів з вірусними діареями статистично значуще підвищення концентрацій фекального КП порівняно з контролем відмічене тільки при важкій формі інфекції. При бактеріальних кишкових інфекціях збільшення КП у зразках випорожнень виявлялося як при важкій, так і при середньоважкій формах захворювання [5].

У ряді дослідницьких робіт посилюються на досвід колег, які виявили пряму кореляцію між рівнем фекального КП у дітей з антибіотикасоційованою діареєю (ААД) і топікою ураження ШКТ: чим більшим був запальний процес у кишечнику, тим вищим вмістом КП у калі він супроводжувався. Особливо характерними ці зміни виявилися при ААД, обумовленій *Cl. difficile*, тоді як у пацієнтів з іншою етіологією захворювання такої залежності не зафіксовано [7]. Крім того встановлено, що середній показник фекального КП за усіх варіантів клінічного перебігу ААД не перевищує оптимізованого граничного значення. Це дозволяє віднести дітей з ААД до хворих з функціональним ураженням ШКТ, що узгоджується з даними літератури [14]. Отримані результати вказують на доцільність визначення рівня КП як маркера запалення товстої кишки саме при інфекції *Cl. difficile*. Також виявлений зв'язок між концентрацією КП у калі та екскрецією нейтрофілів, що підтверджує пряму залежність його рівня від активності запального процесу в товстій кишці, оскільки є результатом посиленої міграції нейтрофілів через запалену слизову оболонку кишечника [18]. Концентрація КП у калі пацієнтів з ГКІ значно вища (у 5–7 разів), ніж у здорових людей, навіть після нетривалого лікування протизапальними засобами. Автори вказують, що збільшення концентрації фекального КП спостерігається при усіх захворюваннях, що характеризуються запаленням слизової оболонки ШКТ, супроводжуються активним запальним процесом [15,16].

У здорових дітей старше року рівень фекального КП становить менше 50 мкг/г, проте у дітей першого року життя його вміст може бути у понад 10 разів вищим, що обумовлено їх анатомо-фізіологічними особливостями (будовою слизової оболонки кишечника,

великим надходженням в організм через ШКТ різних антигенів, незрілістю імунної системи тощо) [17]. Рівень фекального КП залежить і від важкості захворювання. Так, у дітей із середньоважкою формою ГКІ виявляються вищі значення цього показника відносно пацієнтів із легкою формою хвороби [24].

Також є дані про визначення фекального КП при ротавірусній інфекції. Встановлено, що рівень концентрації фекального КП при секреторних вірусних діареях не залежав від етіологічного чинника і характеризувався помірним підвищенням вмісту фекального КП у гострий період з поступовим його зниженням до періоду реконвалесценції захворювання [1].

Таким чином, оцінка рівня фекального КП дозволяє не лише диференціювати хворих із син-

дромом подразненої товстої кишки від хворих з органічним ураженням ШКТ, але й визначитися щодо ступеня важкості запального процесу в слизовій оболонці кишечника, а також етіології захворювання (бактеріальна чи вірусна) і топіки ураження при ГКІ. Високий рівень фекального КП пов'язаний з підвищенням кількості нейтрофілів у слизовій оболонці і просвіті кишечника, у зв'язку з чим фекальний КП розглядається як неінвазивний маркер запалення кишечника. У багатьох країнах світу він став рутинним тестом, який використовується у пацієнтів з патологією ШКТ на ранніх етапах діагностичного пошуку. При цьому в Україні при ГКІ цей тест використовується рідко, а це перспективно для подальшого дослідження в клінічній практиці, особливо в педіатрії.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Степанова ЮЮ. (2014). Значение фекального кальпротектина при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. *Гастроэнтерология*.4.54:106—109.
- Бут ГА. (2010). Актуальные вопросы антимикробной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Новости медицины и фармации*.330:15—17.
- Винник НВ, Татарчук ОМ, Стойкевич МВ, Кудрявцева ВЕ, Сорочан ОВ. (2016). Особливості мікробіоценозу товстої кишки та рівня фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника залежно від нутритивного статусу. *Гастроентерологія*.2.60:21—25.
- Галушко НА, Дьяченко АГ. (2004). Составные части эпидемического процесса шигеллезов и проблемы эпидемического надзора и профилактики на современном этапе. *Сучасні інфекції*.1:36—47.
- Кессаева ИК, Калоева ЗД, Барычева ЛЮ, Голубева МВ. (2015). Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей. *Фундаментальные исследования*.1—1:87—91.
- Лазебник ЛБ, Гусейн-Заде МГ, Ефремов ЛИ, Сагынбаева ВЭ, Князев ОВ. (2013). Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтическая гастроэнтерология*.8:11—16.
- Мазанкова ЛН, Горбунов СГ, Юнес Б. (2013). Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения Clostridium difficile-инфекции у детей. *Детские инфекции*.2:12—15.
- Малов ВА. (2002). Антибиотикоассоциированные диареи. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*.1:24—27.
- Малов ВА, Горобченко АН, Городнова ЕА. (2002). Вирусные гастроэнтериты. *Лечащий врач*.11:54—58.
- Малов ВА, Горобченко АН. (2005). Острые инфекционные диарейные заболевания. *Лечащий врач*.2:6—8.
- Малый ВП. (2017). Общая характеристика острых кишечных инфекций. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*.7.36:14—30.
- Степанов ЮМ, Фёдорова НС. (2010). Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Сучасна гастроентерологія*.2.52:44—46.
- Татьянина ОФ, Потапов АС, Намазова ЛС, Цимбалова ЕГ, Кучеренко АГ, Лохматов ММ. (2008). Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*.5.3:46—51.
- Berni Canani R. (2004). Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis*.36:467—470.
- Bremner A, Roked S, Robinson R, Phillips I et al. (2005). Faecal calprotectin in children with chronic gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatr*.12:1855—1858.
- Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. (2001). Faecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.1:14—22.
- Carroll D, Corfield A, Spicer R, Cairns P. (2003). Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis. *Lancet*.9354:310—311.
- Costa F et al. (2008). Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*.8:2007—2014.
- Fagerberg UL et al. (2007). Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.4:414—420.
- Josefsson S, Bunn SK, Domell M. (2007). Faecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.4:407—413.
- Liu WB, L? YM, Jin Z, Yang XL. (2005). Expression of calprotectin in colon mucosa and fecal of patients with ulcerative colitis. *Beijing Da Xue Xue Bao*.2:179—182.
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. (2002). Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr*.1:45—50.
- Pezzilli R et al. (2007). Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*.9:754—760.
- Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. (2002). Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.8:841—845.
- Prom-test Laboratories. <https://www.invitro.ru>.

Сведения об авторах:

Усачова Елена Витальевна — д. мед. н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.
Печугина В. В. — ассистент каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Статья поступила в редакцию 05.12.2017 г.