



## ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Ливзан М. А., Долгих Т. И., Лялюкова Е. А.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России

Лялюкова Елена Александровна

644090, Омск, пр. Менделеева, 34, корп. 1 кв. 40

Тел: 8 (950) 788-60-92

E-mail: Lyalykova@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор доказательной базы о месте неинвазивного лабораторного метода — теста на фекальный кальпротектин в комплексной диагностике заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** фекальный кальпротектин; иммуноферментный анализ (ИФА); воспаление; кишечник

### SUMMARY

The review of evidential base is presented in article about a place of a noninvasive laboratory method — dough on Calprotectin in complex diagnostics of diseases of intestines.

**Keywords:** fecal Calprotectin; immunofermental analysis; inflammation; intestines

**Актуальность.** Неспецифичность клинических проявлений заболеваний кишечника делает крайне сложной своевременную постановку диагноза на нозологическом уровне. Абдоминальная боль, нарушение двигательной активности кишечника, изменение консистенции стула, метеоризм, диарея наблюдаются при большом спектре заболеваний кишечника как органической, так и функциональной природы. Напротив, ряд предраковых заболеваний, в частности развитие аденом в кишечнике, протекает, как правило, бессимптомно.

Четкий алгоритм диагностического поиска при наличии неспецифичной клинической симптоматики, своевременная диагностика предраковых заболеваний кишечника у формально «здоровых» лиц позволят сократить время на этапе обследования пациента. Основные симптомы, позволяющие врачу уже при первом контакте с пациентом заподозрить наличие органической патологии кишечника: любое изменение характера стула у лиц старше 40 лет; примесь крови в кале; слабость, утомляемость, потеря массы тела, лихорадка; хроническая анемия; боли; сохранение симптомов в ночные часы; наличие пальпируемой опухоли в брюшной полости [1]. Наличие указанных симптомов является показанием для комплексного

обследования пациента, с применением методов лабораторной и инструментальной диагностики, включая колоноскопию.

В последние годы для дифференциальной диагностики органических заболеваний кишечника, протекающих с воспалительной инфильтрацией, от функциональных заболеваний стали использовать ряд высокочувствительных лабораторных тестов — определение специфических белков нейтрофилов в кале (лактоферрин, эластазаполиморфонуклеарных лейкоцитов, кальпротектин) [2].

Обзор подготовлен с целью систематизации данных о роли неинвазивного метода теста на кальпротектин в диагностике заболеваний кишечника.

Кальпротектин — белок активной фазы, также называется MRP 8/14 или S100A8/A9. Это основной белок цитозоля, с молекулярной массой 36 кДа, связывающий кальций и цинк, продуцируемый полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами и плоским эпителием (кроме эпителия кожи) [3, 4]. После связывания с кальцием становится устойчивым к расщеплению под действием лейкоцитарных и микробных ферментов. Конкурируя с различными ферментами за ограниченное количество цинка, кальпротектин способен ингибировать многие

цинкзависимые ферменты [4, 5], что приводит к эрадикации микроорганизмов, а также гибели в культуре клеток человека [5]. Преимуществами метода являются неинвазивность (метод снижает количество болезненных исследований), простота выполнения теста (метод ИФА) и забора материала (возможность хранения), быстрота получения результата, низкая стоимость.

Одно из первых клинических исследований по использованию теста на кальпротектин в диагностике активных форм воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) проведено в 1992 году A. G. Rosethetal [6]. Изучено содержание фекального кальпротектина у пациентов с активным ЯК, неактивным ЯК и здоровых лиц, содержание кальпротектина составило соответственно 68, 11,5 и 6 мг/л. Сделан вывод о возможности использования теста в качестве маркера активности заболевания [6].

В 2010 году Patrick Fvan Rheenен опубликовал метаанализ 13 клинических исследований с участием 1401 пациента (670 взрослых и 371 ребенок и подросток) с подозрением на ВЗК [7]. Эндоскопическое исследование выявило наличие воспалительного заболевания кишечника у 32% ( $n = 215$ ) взрослых и 61% ( $n = 226$ ) детей и подростков. Чувствительность и специфичность теста на кальпротектин составила у взрослых 0,93 (95%-ный доверительный интервал от 0,85 до 0,97) и 0,96 (0,79 до 0,99), у детей и подростков — 0,92 (0,84 до 0,96) и 0,76 (от 0,62 до 0,86) соответственно. Недостатком такого скрининга может быть поздняя диагностика заболевания вследствие ложноотрицательных результатов у 6% взрослых и 8% детей, страдающих ВЗК [7].

Изучение особенностей течения болезни Крона у 211 пациентов с различным уровнем фекального кальпротектина показало значительные различия во времени до формирования осложнений, госпитализации или оперативного вмешательства при уровне кальпротектина  $\geq 200$  ( $p < 0,0001$ ) [8].

Уровень кальпротектина коррелирует с активностью ХВЗК, позволяя оценить эффективность лечения и прогнозировать ближайшее обострение у больных в состоянии ремиссии. Частота рецидива ВЗК у больных в состоянии ремиссии в ближайшие 3 месяца составляла 30,0% при повышенном уровне кальпротектина и 7,8% — при нормальном уровне; при использовании теста на лактоферрин — 25,0 и 10% соответственно [9].

Прогнозирование рецидива заболевания путем измерения неинвазивных биомаркеров позволяет корректировать терапевтическую тактику. Проспективное исследование с включением 53 пациентов с ВЗК, получающих терапию инфлексимабом, показало, что стойкая ремиссия связана с низким уровнем кальпротектина, напротив, высокие значения высоко коррелируют с рецидивом заболевания [10]. Учитывая достаточную доказательную базу, тест на фекальный кальпротектин с 2010 года включен в перечень биохимических маркеров, которые

могут использоваться для выявления воспаления в стенке кишечника [11, 12]. Чувствительность теста — 100%, специфичность — 97%. Положительная прогностическая ценность для эндоскопически активных форм болезни — 90% [2b, B].

Таким образом, применение фекального теста на кальпротектин возможно в качестве вспомогательного метода для диагностики и оценки прогноза течения ВЗК.

Повышенные уровни фекального кальпротектина могут быть обусловлены и другими заболеваниями, такими как рак, бактериальная инфекция, поэтому тест не является единственным методом диагностики ВЗК, как и наличие положительного результата на кальпротектин при отсутствии эндоскопических и морфологических признаков ВЗК не исключает органической патологии кишечника другой этиологии. Установлена высокая чувствительность теста на кальпротектин при других заболеваниях, сопровождающихся воспалением в кишечнике: рак, аденомы, микроскопические колиты, кишечные инфекции с различным характером повреждения слизистой оболочки, включая повышение проницаемости, наличие эрозивно-язвенных изменений.

Доказана диагностическая ценность метода при ряде кишечных инфекций, в частности при наличии инфекции *Escherihia coli* O157, способной привести в результате выработки веротоксина к гемолитико-уремическому синдрому [13].

Схожесть клинических симптомов и эндоскопической картины затрудняет дифференциальную диагностику в дебюте заболевания инфекционно-го энтерита с другими заболеваниями кишечника, в частности с язвенным колитом. Нередко при первом тестировании уровень фекального кальпротектина находится в «пограничной зоне». Повторное тестирование через 4–6 недель с нормализацией показателей фекального кальпротектина при отсутствии эндоскопических и гистологических признаков воспаления в кишечнике свидетельствует в пользу инфекционного энтерита и является безопасной стратегией ведения пациентов.

Метод имеет высокую диагностическую ценность у пациентов с микроскопическими колитами, когда при наличии органического заболевания у пациента отсутствуют какие-либо эндоскопические признаки поражения кишечника. В ходе сравнительного исследования по оценке диагностической ценности теста на кальпротектин у пациентов с микроскопическим колитом и синдром раздраженного кишечника установлено, что уровни фекального кальпротектина (использование ELISA-тест) выше у пациентов с активным микроскопическим колитом (медиана 48 мкг/г (95%-ный доверительный интервал: 23–106)) по сравнению с пациентов с СРК (2 мкг/г (1–5),  $p = 0,0002$ ) [14].

Из-за высокой заболеваемости колоректальным раком и отсутствия скрининговых программ в нашей стране своевременная диагностика предраковых

заболеваний кишечника является актуальной проблемой. Тест на скрытую кровь (гваяковая проба) считается общепризнанным неинвазивным методом диагностики скрытого кровотечения, однако имеет низкую чувствительность.

J. Tibble и соавт. (2001) показали, что фекальный кальпротектин может быть полезен при диагностике колоректального рака и аденоматозных полипов. Он более чувствителен, чем тест на скрытую кровь в кале для выявления новообразования. Фекальный кальпротектин и скрытая кровь в кале были определены у 62 больных колоректальным раком и 233 пациентов, направленных на колоноскопию. Медиана концентрации фекального кальпротектина у 62 больных колоректальным раком (101 мг/л, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 57 – 133) существенно отличалась от показателей здоровых лиц (2,3 мг/л, 95% ДИ 1,6 – 5,0), тогда как только 36 из 62 (58%) больных колоректальным раком имели положительную реакцию на скрытую кровь. Не было никаких существенных различий в уровнях фекального кальпротектина в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса. При колоноскопии у 29 пациентов с аденоматозными полипами средний уровень фекального кальпротектина составил 12 мг/л (95% 2,9 – 32% ДИ). Чувствительность теста на фекальный кальпротектин при обнаружении аденоматозных полипов составила 55%, при использовании теста на скрытую кровь — 10%. Общая чувствительность и специфичность теста на кальпротектин при диагностике колоректального рака и аденоматозных полипов составила 79 и 72% по сравнению с чувствительностью и специфичностью теста на скрытую кровь 43 и 92% соответственно [15].

Заболевания кишечника, сопровождающиеся повышением уровня кальпротектина:

- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
- рак кишечника;
- бактериальная инфекция;
- НПВП-индуцированные повреждения слизистой оболочки кишечника;
- микроскопические колиты (лимфоцитарный и коллагеновый колит);
- антибиотикассоциированная диарея.

Интерпретация результатов анализа кала на кальпротектин:

Интерпретация	Уровень (мкг / г кала)
Нормальный	0 – 50
Исключить: колоректальный рак, микроскопический колит, дивертикулит, кишечные инфекции, целиакию	51 – 120
Исключить ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит)	> 120

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ОЦЕНКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ТЕСТА НА КАЛЬПРОТЕКТИН У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А., 27 лет. Жалобы на частые эпизоды неоформленного (кашицеобразного) стула до 4 раз в сутки, без видимых патологических примесей, вздутие живота. Из анамнеза заболевания известно, что дебют заболевания — с мая 2011 года после окончания грудного вскармливания второго ребенка и выхода на работу. За медицинской помощью обращалась, отклонений в общем и биохимическом анализах крови не выявлено. При копроскопии — непереваренные мышечные волокна, мыла. Анализ кала на скрытую кровь (гваяковая проба) — результат отрицательный. Выставлен диагноз СРК, даны рекомендации по питанию, прием симптоматических средств (диоктаэдрический смектит, активированный уголь). На фоне лечения отмечено некоторое улучшение состояния, урежение дефекации до 2 раз в сутки. Через 2 месяца на фоне погрешностей в питании симптомы рецидивировали. Объективно: состояние пациентки удовлетворительное. Астеническое телосложение. Рост 178 см, вес 52 кг. Кожные покровы бледные, влажные. Язык бледно-розовый, обложен белым налетом. Лимфатические узлы не увеличены. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 68 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в мезогастррии и гипогастрии, при пальпации ободочной, сигмовидной кишки. Печень не увеличена, при пальпации безболезненная. Общий анализ крови: гемоглобин 117 г/л, эритроциты  $5,4 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $5,23 \times 10^9$ /л, лимфоциты 15. Моноциты 10, эозинофилы 3. Тромбоциты  $273 \times 10^9$ /л. Гематокрит 26,6, СОЭ — 19 мм/ч. Общий анализ мочи: без патологии. Биохимический анализ крови: АлАТ15 u/l, щелочная фосфатаза 59 u/l, альбумин 46,9 г/л, холестерин 4,2 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, кальций общий 2,23 ммоль/л, кальций ионизированный 1,25 ммоль/л, билирубин общий 6,6 мкмоль/л, билирубин прямой 2,4 мкмоль/л.

Учитывая наличие синдрома диареи, анемии пациентке рекомендован анализ кала на кальпротектин. Результаты: фекальный кальпротектин — 500 мкг/г. Повышение уровня фекального кальпротектина явилось основанием предположить наличие у пациентки органической патологии кишечника, в частности ВЗК. При колоноскопии: гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, зернистость слизистой оболочки прямой, сигмовидной, нисходящей ободочной кишки. Заключение при эндоскопии: левосторонний колит, легкая степень активности. Заключение морфолога: инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками, эозинофилами, тучными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами.

С учетом эпидемиологического анамнеза также проведен скрининг на острые кишечные инфекции, *Clostridium difficile* с отрицательным результатом.

Выставлен диагноз: ВЗК: язвенный колит, левосторонний, легкой степени. Назначена терапия: мезавант, 8 недель, в дозе 4,8 г/сутки с последующим переходом на поддерживающую терапию 2,4 г/сутки. При оценке динамики состояния по истечении 4 месяцев терапии пациентка пришла на визит, соблюдает полностью терапию, принимает мезавант 1 раз в сутки, 2,4 г/сутки на поддерживающей терапии, отсутствуют признаки лабораторной, клинической, эндоскопической, гистологической активности.

Клиническое наблюдение демонстрирует ценность лабораторных методов исследования, в частности теста на кальпротектин, в диагностике заболеваний кишечника. Тест на кальпротектин целесообразно использовать при наличии СРК-подобных симптомов для дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника.

Анализ литературных данных и собственный клинический опыт показали высокую чувствительность теста на кальпротектин при различных заболеваниях кишечника, зависимость уровня данного биомаркера от активности, распространенности патологического процесса.

Основными показаниями для проведения теста на кальпротектин являются:

— дифференциальный диагноз между органическими и функциональными заболеваниями кишечника;

— мониторинг активности воспаления (болезнь Крона, язвенный колит или после удаления кишечных полипов);

— диагностика раннего рецидива хронических воспалительных заболеваний кишечника;

— подозрение на новообразования кишечника (стоит на втором месте по значимости после количественного комплексного определения фекального гемоглобина и фекального трансферрина);

— оценка завершенности воспалительного процесса, степени восстановления слизистой оболочки кишечника после перенесенных инфекционных заболеваний (брюшного тифа, эшерихиоза (O157), дизентерии, вирусных кишечных инфекций).

Лабораторные методы не могут заменить методы инструментальной диагностики, особенно при первичном установлении диагноза. Однако, являясь неинвазивными маркерами активности воспаления, имеют высокую значимость при проведении дифференциальной диагностики заболеваний кишечника. Правильный алгоритм диагностического поиска, использование высокочувствительных методов инструментальной и лабораторной диагностики позволяют сократить время до правильной постановки диагноза, своевременно назначить адекватное лечение, улучшить прогноз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sartor R. B., Sandborn W. I. Kirsner's inflammatory bowel diseases. — 6th ed. — London: Saunders, 2004. — 754 p.
2. Dale I. et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes // Am. J. Clin. Pathology. — 1985. — Vol. 84. — P. 24–34
3. Fagerhol M. K. et al. Calprotectin (The L1 leukocyte protein) // V. L. Smith and J. R. Dedman (eds.) Stimulus response coupling: The role of intracellular calcium-binding proteins. — CRC Press, Boca Raton, 1990. — 187–210 p.
4. Isaksen B., Fagerhol M. K. Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc // J. Clin. Pathol. Mol. Pathol. — 2001. — Vol. 54. — P. 289–292.
5. Steinbakk M. et al. Antimicrobial actions of calcium binding leukocyte L1 protein, calprotectin // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 763–765.
6. Roseth A. G. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in faeces // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27. — P. 793–798.
7. Patrick F van Rheenen. Faecalcalprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis paediatric gastroenterologist // BMJ. — 2010. — Vol. 341. — P. 3369.
8. Kennedy N. A. et al. Elevated faecalcalprotectin predicts disease progression in Crohn's disease: WWW Ecco — IBD.EC
9. Gisbert J. P. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse / J. P. Gisbert, F. Bermejo, J. L. Perez-Calle [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15. — P. 1190–1198.
10. Ferreira R. et al. Use of faecalcalprotectin as predictor of relapse in patients under maintenance treatment with infliximab: WWW Ecco — IBD.EC
11. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGO) Practice Guideline — Inflammatory bowel disease: a global perspective — June 2009: www.WGO.
12. Gert Van Assche, Dignass A., Panes J. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis // J. Crohn's and Colitis. — 2010. — Vol. 4. — P. 7–27
13. Долгих Т. И., Войтович М. А., Галилейская С. Б., Лазарева Л. И. Особенности диагностики кишечной инфекции, вызванной *Escherichiacoli* O157, осложненной гемолитико-уремическим синдромом у детей раннего возраста в Омской области // Вестн. Уральской мед. акад. науки. — 2009. — № 4 (27). — С. 119–120.
14. U. von Arnim et al. Faecalcalprotectin: Useful for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome? // WWW Ecco — IBD.EC
15. Tibble J. Faecalcalprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma / J. Tibble, G. Sigthorsson, R. Foster, R. Sherwood, M. Fagerhol, I. Bjarnason // Gut. — 2001. — Vol. 49, № 3. — P. 402–408.