

Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(3): 37–40  
Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(3): 37–40  
УДК 616.34-002-07-08:612.361

## ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН КАК МАРКЕР КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Татьяна Евгеньевна Джулай, Анастасия Дмитриевна Бахметьева*

*Кафедра факультетской терапии  
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия*

**Аннотация.** В статье, адресованной практическим врачам, изложены теоретические основы и практические аспекты лабораторного тестирования уровня фекального кальпротектина. Его исследование у больных с воспалительными заболеваниями кишечника дает возможность неинвазивным методом устанавливать факт наличия воспалительного процесса в кишечнике и его активность, планировать оптимальную диагностическую тактику и сроки проведения визуализирующих инструментальных исследований кишечника, проводить мониторинг эффективности лечения, прогнозировать риски рецидивов и осложнений.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, фекальный кальпротектин, диагностические возможности, интерпретация результатов

**Для цитирования:** Джулай Т. Е., Бахметьева А. Д. Фекальный кальпротектин как маркер кишечного воспаления: диагностические возможности и интерпретация результатов. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(3): 37–40

## FECAL CALPROTECTIN AS A MARKER OF INTESTINAL INFLAMMATION: DIAGNOSTIC CAPABILITIES AND INTERPRETATION OF RESULTS

*T. E. Dzhulay, A. D. Bakhmetyeva*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Abstract.** The article, addressed to practicing physicians, outlines the theoretical foundations and practical aspects of laboratory testing of fecal calprotectin levels. Its study in patients with inflammatory bowel diseases makes it possible to non-invasively establish the presence of an inflammatory process in the intestine and its activity, plan optimal diagnostic tactics and timing of imaging instrumental studies of the intestine, monitor the effectiveness of treatment, and predict the risks of relapses and complications.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, fecal calprotectin, diagnostic capabilities, interpretation of results

**For citation:** Dzhulay T. E., Bakhmetyeva A. D. Fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation: diagnostic capabilities and interpretation of results. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(3): 37–40

### Введение

На уровне кишечника человека осуществляется активное взаимодействие организма с внешней средой при всасывании пищевых субстанций разной химической природы. Заболевания кишечника разнообразны по причинным факторам, клиническим проявлениям, метаболическим последствиям и, соответственно, различны с точки зрения стратегических и тактических подходов к диагностике, лечению и профилактике. В клинической практике продолжается поиск информативных неинвазивных маркеров воспалительных и неопластических процессов в кишечнике. В этом качестве рассматриваются лактоферрин, пируваткиназа М2, полиморфноядерная

эластаза, хитиновая гидролаза, фекальный кальпротектин [1, 2].

В последние годы отмечается тенденция к значительному увеличению распространенности заболеваний кишечника, причем, по многочисленным свидетельствам, немаловажную роль в росте числа патологических состояний сыграла пандемия COVID-19 [3].

Наибольшие сложности практический врач испытывает при диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Их этиология и патогенез до сих пор детально не изучены, а само течение характеризуется рецидивами, жизнеопасными осложнениями, которые не только существенно сни-

жают качество жизни пациентов, но и становятся причиной инвалидности в молодом и даже детском возрасте [4, 5].

Особое значение имеет группа заболеваний, объединенных иммунными механизмами патогенеза — язвенный колит (ЯК) и терминальный илеит или болезнь Крона (БК). Их клинические проявления в каждом конкретном случае формируют «мозаику» симптомов, определяемых локализацией сегмента кишки, степенью выраженности воспалительного процесса. В их числе абдоминальный болевой синдром разной интенсивности, изменение частоты дефекаций нередко с императивным позывом или ощущением неполного опорожнения кишки. У пациентов меняется консистенция кала, в нем могут быть визуально различимые патологические примеси (кровь, слизь, гной), появляются флатуленция и метеоризм. В части случаев при ВЗК развиваются «хирургические» осложнения, требующие неотложной помощи — перфорация стенки кишки, кровотечение, токсический мегаколон и др. [4, 5].

Сложности диагностики ВЗК, особенно в дебюте болезни и при ее рецидиве, усугубляются невозможностью инструментальной визуализации структурных изменений в слизистой оболочке кишки из-за опасности перфорации. Поэтому актуален поиск лабораторных тестов, могущих служить надежными маркерами воспаления в стенке кишки — отличительной характеристики ВЗК. В последние годы для дифференциальной диагностики заболеваний кишечника стали активно применять высокочувствительные фекальные лабораторные тесты, и в первую очередь, фекальный кальпротектин (ФКП). Его исследование нашло свое применение также в качестве неинвазивного, быстрого, надежного и воспроизводимого маркера динамики воспаления в кишке в процессе лечения без необходимости проведения эндоскопического исследования с забором биоптатов [6–8], что особенно важно в педиатрической практике [9]. Совершенно очевидно, что тест с определением ФКП будет все шире использоваться в клинической практике, и, следовательно, перед врачами амбулаторно-поликлинической службы стоит задача грамотной интерпретации результатов данного диагностического теста, соотнесение их с активностью ВЗК и эндоскопической картиной слизистой оболочки кишки. Учитывая инвазивный характер колоноскопии, наличие противопоказаний к проведению, плохую переносимость пациентами, а также высокую стоимость, мониторинг уровня ФКП может оказать неоценимую диагностическую помощь.

#### **Клиническая значимость и особенности исследования**

ФКП (MRP 8/14 или S100A8/A9) представляет собой кальций- и цинк-связывающий белок, образованный гетерокомплексом белков S100A8 и S100A9, которые принадлежат к семейству белков S-100. Он обладает иммуномодулирующим, противомикробным и антипролиферативным эффектом.

Кальпротектин находится в цитоплазме нейтрофилов, мембранах макрофагов, активированных мо-

ноцитах и эпителиальных клетках слизистой оболочки кишки. Этот белок высвобождается из нейтрофилов во время их активации или гибели в процессе фагоцитоза в стенке кишки, куда происходит массовая миграция нейтрофилов в острую фазу воспаления, чем и обусловлена высокая концентрация ФКП в кале. При этом роль ФКП сводится к угнетению цинк-зависимых энзимных систем, обеспечивающих лизис и апоптоз микроорганизмов, эпителиальных и мутировавших клеток [1, 10]. Он составляет 60 % белка, содержащегося в цитоплазме нейтрофилов [9, 11]. ФКП обнаруживается в различных жидкостях организма в концентрациях, пропорциональных степени воспаления. В кале уровень ФКП примерно в шесть раз выше, чем в крови [12].

Следует учитывать, что, будучи весьма чувствительным, но не специфическим тестом, ФКП может реагировать увеличением уровня во всех клинических ситуациях, где имеет место воспалительный процесс в стенке кишки с повышением ее проницаемости — при острых кишечных инфекциях и паразитозах, опухолях и полипах, лекарственных энтеропатиях и других состояниях. При этом его уровень определяется активностью воспалительного процесса, максимально выраженного при ВЗК [1, 9]. Положительная прогностическая ценность для эндоскопически активных форм ВЗК составляет 90 %. Однако метод позволяет определить только сам факт активного воспаления, но не уточняет конкретное заболевание кишечника, соответственно, может быть использован только для дифференциальной диагностики воспалительных и невоспалительных заболеваний кишки.

В лабораторной практике его определение проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА) и выражается в мкг/г. Этот метод остается наиболее доступным и воспроизводимым в большинстве лабораторий. Разрабатываются новые лабораторные определения ФКП на основе хемилюминесценции, флуоресценции или иммунотурбидиметрии, а также на иммунохимических методах с использованием моноклональных или поликлональных антител, направленных на различие эпитопов кальпротектина [1].

Специальная подготовка к сдаче анализа не требуется. Ограничений в диете и приеме лекарственных препаратов нет. Есть данные о том, что наиболее точные показатели ФКП при исследовании обеспечивает забор материала из второй дефекации в течение суток. Пациентам, которым в процессе лечения осуществляется мониторинг уровня ФКП, рекомендуется забор материала для его определения в одно время суток [1, 11].

Кал из 3–4 локусов доставляют в тот же день в лабораторию в пластиковом одноразовом контейнере с завинчивающейся крышкой. При невозможности быстрой доставки материал хранят в холодильнике при температуре (+4)–(+8) °С не более 2 суток, при температуре 18–20 °С — в морозильной камере до 30 дней [13]. Белок в кале не разрушается при комнатной температуре в течение 3–7 дней. Чувствительность и специфичность данного теста составляет 100 % и 97 % соответственно [11].

Референсные значения ФКП не превышают уровня 50 мкг/г, по данным некоторых лабораторий — 80 мкг/г. Умеренным повышением считается диапазон 160–200 мкг/г. Уровень ФКП повышается в пожилом возрасте, что объяснимо с учетом накопления структурных изменений в слизистой оболочке кишечника, развитием возрастного дисбиоза и изменений в процессах гуморального и клеточного иммунитета. Концентрации в кале здоровых младенцев намного выше, чем у взрослых и подростков [1].

### Особенности интерпретации результатов теста на ФКП у взрослых пациентов

При заболеваниях кишечника преимущественно функциональной природы, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), обычно уровень ФКП не повышается либо увеличение незначительно. Есть мнение, что одной из причин развития воспалительной реакции в стенке тонкой кишки у больных с СРК может быть сопутствующий синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [14]. Однако степень воспалительной инфильтрации кишечной стенки в этих случаях, как правило, невелика, соответственно, и уровень ФКП не превышает диапазон от 100 до 250 мкг/г. Ряд авторов склонны объяснять данный феномен нарушенной барьерной функцией кишечного эпителия. Это способствует проникновению бактериальных метаболитов и токсинов в стенку кишечника, выступающих в качестве триггера воспалительного процесса у больных СРК, ассоциированного с СИБР [15, 16].

В ситуациях с более чем пятикратным превышением верхней границы нормы ФКП ( $\geq 250$  мг/г) ряд авторов рекомендуют тщательное исследование пациента, в том числе в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара [13]. Такие показатели могут указывать на органическое поражение кишки, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, лактазной недостаточностью, муковисцидозом, дивертикулитом, либо ВЗК в фазе ремиссии.

Данный метод имеет высокую диагностическую значимость и у пациентов с микроскопическими колитами, когда при наличии органического заболевания во время колоноскопии определяется нормальная картина слизистой оболочки кишки [4, 12].

Нередко в отсутствие эндоскопических и гистологических признаков воспаления в кишечнике первое тестирование ФКП определяет его уровень в «пограничной зоне». Нормализация уровня ФКП при повторном тестировании с интервалом в 4–6 недель свидетельствует в пользу перенесенного инфекционного энтерита [2].

Особого упоминания заслуживает диагностика колоректального рака. Анализ кала на скрытую кровь считается признанным неинвазивным методом диагностики скрытого кровотечения, однако метод имеет низкую чувствительность. В 2001 году J. Tibble et al. установили, что определение ФКП является более чувствительным методом для диагностики колоректального рака и аденоматозных полипов: чувствительность теста на ФКП при обнаружении аденоматозных полипов составляет 55 %, а при использовании теста на скрытую кровь всего 10 % [17].

Одной из причин повышения уровня ФКП является коронавирусная инфекция в связи со способностью вируса SARS-CoV-2 непосредственно поражать клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2, и провоцировать развитие или обострение ВЗК [18, 19].

### Особенности интерпретации результатов теста на ФКП у детей и подростков

Определение уровня ФКП возможно и у детей, особенно первого года жизни, для диагностики и оценки динамики гастроинтестинальных форм аллергии. В этих ситуациях точный диагноз позволяет предотвратить жизнеопасные реакции или необоснованное назначение ограничительных диет.

Показано, что у детей с пищевыми аллергиями уровень ФКП был в 2 раза выше, чем у детей без аллергических проявлений [20]. Схожие результаты получили в своем исследовании и O. F. Beser et al., сравнивая показатель ФКП детей с аллергическими реакциями на молочные продукты со здоровыми детьми [21]. Экспериментальным путем установлено, что при обработке клеток кишечника пищевыми аллергенами активируются эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, что приводит к росту ФКП.

По данным И. К. Кессаевой и др., у детей с бактериальными кишечными инфекциями наблюдается положительная корреляция концентрации ФКП с числом дефекаций, уровнем С-реактивного белка и количеством лейкоцитов в копрологическом тесте, что свидетельствует о диагностической ценности ФКП при бактериальных диареях [22].

В то же время у детей с функциональными запорами и СРК отмечается повышение уровня ФКП в 2 и более раз, что подтверждает участие воспаления, при этом маркеры ВЗК у них отрицательные. Подобные изменения могут быть следствием перенесенной острой кишечной инфекции при постинфекционном СРК. Они также могут быть обусловлены изменениями состава кишечной микробиоты, нейрогуморальными механизмами, включая стресс, или пищевой аллергией [23].

### Заключение

Анализ литературы, посвященной теоретическим аспектам применения и особенностям интерпретации результатов тестирования уровня белка кальпротектина в кале при патологических состояниях кишечника у взрослых и детей, свидетельствует о появлении объективного диагностического лабораторного теста. Он позволяет дифференцировать заболевания, ассоциированные с воспалительным процессом разного генеза в стенке кишки. В первую очередь, это язвенный колит и болезнь Крона, кишечные инфекции, лекарственные и аллергические энтеропатии, лимфоцитарные и коллагеновые колиты. Метод может способствовать и ранней диагностике колоректального рака. Его применение дает возможность неинвазивным методом устанавливать факт наличия воспалительного процесса в кишечнике и его активность, планировать оптимальную диагностическую тактику и сроки проведения визуализирующих инструментальных исследований кишечника, назначать и проводить мониторинг эффективности лечения, прогнозировать риски рецидивов воспалительных заболеваний и их осложнений.



**Список источников**

1. Murray J., Kok K.B., Ayling R.M. Fecal Calprotectin in Gastrointestinal Disease. *Clin Chem.* 2023; 69(7): 699–710. doi: 10.1093/clinchem/hvad051
2. Шаверская Э.В., Андреева А.Э., Иванова Л.А., Баканова Н.В. Оценка уровня фекального кальпротектина при патологии кишечника. *Modern Science.* 2021; 11(4): 142–145.
3. Джулай Г.С., Джулай Т.Е. COVID-19 и воспалительные заболевания кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 9: 276–283.
4. Язвенный колит. Возрастная категория: взрослые. Клинические рекомендации, 2020 URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr193.pdf> (дата обращения: 15.05.2024).
5. Болезнь Крона. Возрастная категория: взрослые. Клинические рекомендации, 2020. URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr176.pdf> (дата обращения: 24.02.2024).
6. Князев О.В., Каграманова А.В., Корнеева И.А., Носкова К.К., Белоусов С.В., Парфенов А.И. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2019; 4: 53–61. doi:10.26442/00403660.2019.04.000229
7. Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И., Сагынбаева В.Э., Князев О.В. Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013; 8: 11–16.
8. Røseth A.G., 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): 176–180. doi: 10.1159/000201441
9. Cisar T.F., Pizzol A., Rigazio C., Calvo P.L. Fecal calprotectin in the pediatric population: a 2020 update. *Minerva Pediatr.* 2020; 72(6): 514–522. doi: 10.23736/S0026-4946.20.06002-8
10. Røseth A.G., Aadland E., Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(10): 1017–20. doi: 10.1080/00365520410007971
11. D'Amico F., Rubin D.T., Kotze P.G., Magro F., Siegmund B., Kobayashi T., Olivera P.A., Bossuyt P., Pouillon L., Louis E., Dominech E., Ghosh S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9(4): 451–460. doi: 10.1002/ueg2.12069
12. Ricciuto A., Griffiths A.M. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019; 56(5): 307–320. doi: 10.1080/10408363.2019.1619159
13. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Нечаева Г.И., Осипенко М.Ф., Долгих Т.И. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 3 : 34–38.
14. Крапивная О.В. Клиническое и прогностическое значение фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015; 4: 24–27.
15. Barbara G., Zecchi L., Barbaro R., Cremon C., Bellacosa L., Marcellini M., De Giorgio R., Corinaldesi R., Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 Suppl: S52–55. doi: 10.1097/MCG.0b013e318264e918
16. Алексеенко С.А., Крапивная О.В. Взаимосвязь между уровнем фекального кальпротектина, воспалительными изменениями в слизистой оболочке терминального отдела подвздошной кишки и синдромом избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 6: 40–44.
17. Tibble J., Sigthorsson., Foster R., Sherwood R., Fagerhol M., Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut.* 2001; 49(3): 402–408. doi: 10.1136/gut.49.3.402
18. Yang C., Xiao S.Y. COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment. *Biomed Pharmacother.* 2021; 135: 111233. doi: 10.1016/j.biopha.2021
19. Syed U., Subramanian A., Wraith D.C., Lord J.M., McGee K., Ghokale K., Nirantharakumar K., Haroon S. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases following COVID-19: a matched cohort study in UK primary care. *BMC Med.* 2023; 21(1): 363. doi: 10.1186/s12916-023-03049-5
20. Zhu Q., Li F., Wang J., Ma J., Sheng X. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity. *Oncotarget.* 2017; 8(23): 37342–37354. doi: 10.18632/oncotarget
21. Beş er O.F., Sancak S., Erkan T., Kutlu T., Cokuğraş H., Cokuğraş F.Ç. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6(1):33–38. doi: 10.4168/aa.2014.6.1.33
22. Кессаева И.К., Калоева З.Д., Барычева Л.Ю., Голубева М.В. Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1-1: 87–91.
23. Акопян А.Н. Роль фекального кальпротектина при функциональных нарушениях моторики толстой кишки. *Вопросы детской диетологии.* 2017 15 (2): 60–61.

*Джулай Татьяна Евгеньевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; tdzhulay@mail.ru*

*Поступила в редакцию / The article received 15.05.2024.*

*Принята к публикации / Was accepted for publication 02.09.2024.*