

**Последние тенденции в использовании фекального
кальпротектина в
диагностике воспалительных заболеваний ЖКТ**

Рытикова Н.С.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Актуальность

ВЗК - системные заболевания

- крайне разнообразная клиническая картина поражения кишечника
- в детском возрасте - стертая клиника заболевания, влияние болезни на физическое и половое развитие ребенка
- неуклонный рост заболеваемости ВЗК среди детей и взрослых, «омоложение» болезни
- большой спектр возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику

Воспалительные заболевания кишечника

Это хронические ремиттирующие заболевания,

- с непредсказуемым течением и
- вариабельным ответом на терапию

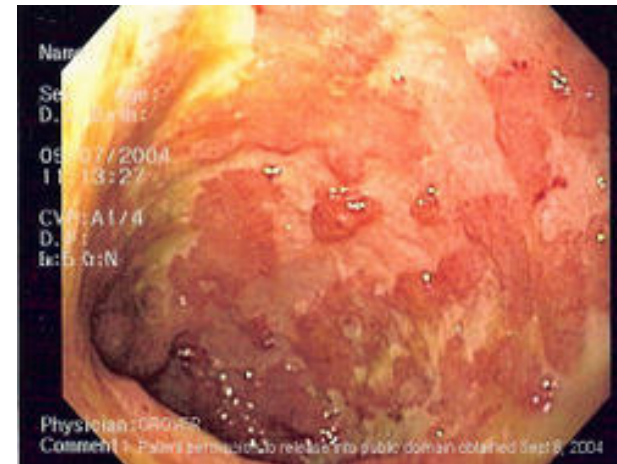
Диагностика этих заболеваний основана на

- клинических, радиологических,
- эндоскопических и гистологических исследованиях

Принято считать, что влияние различных факторов - иммунологических, инфекционных, генетических, а также влияние окружающей среды увеличивает риск развития

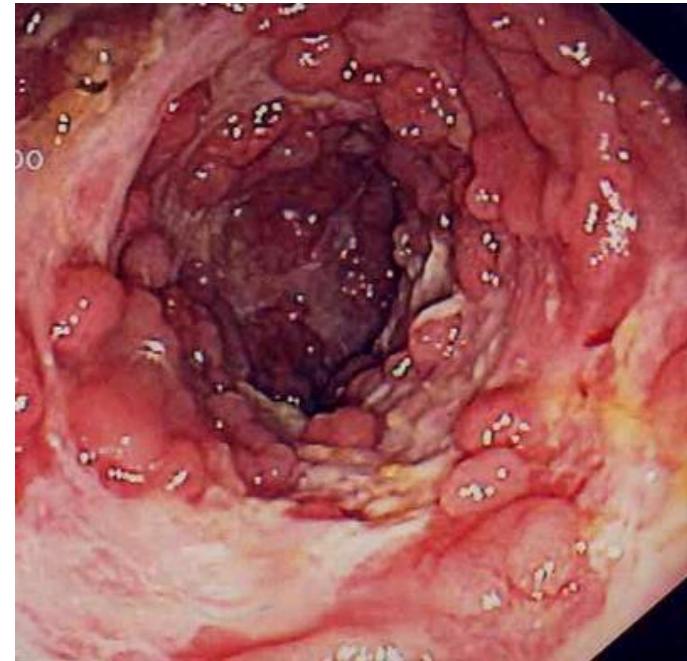
Язвенный колит (ЯК)

- Поражаются ободочная и прямая кишки
- Длительное воспаление
- Язвы



Болезнь Крона (БК)

- Может вовлекать все отделы кишечника
- Прерывистый характер воспаления кишки
- Внутрибрюшинные абсцессы, свищи, стриктуры



Симптомы ВЗК

- Абдоминальные боли
- Диарея
- Лихорадка
- Потеря веса

Внекишечные проявления ВЗК

- полиартрит — поражаются крупные суставы
- спондилоартрит и сакроилеит
- поражение кожи — узловатая эритема, пустулезные и уртикарные высыпания, гангренозная пиодермия
- поражения глаз — развитие иридоциклита, увеита, ирита, эписклерита, кератита
- поражение печени и желчных путей — от жировой дистрофии до прогрессирующего гепатита с развитием цирроза печени
- поражение внепеченочных желчных путей - склерозирующий холангит;
- поражение слизистой оболочки полости рта — характеризуется развитием афтозного стоматита, глоссита, гингивита
- анемический синдром (чаще железодефицитная анемия различной степени выраженности)



Время до постановки диагноза ВЗК

Латентный период до постановки диагноза играет большую роль для дальнейшего прогноза

- при ЯК колеблется от 2 недель до 2 лет (6—7 мес. в среднем);
- при БК он значительно дольше и составляет от 1 мес. до 7 лет (9—22 мес. в среднем)
- У детей – медиана 5 месяцев от проявления симптомов до постановки диагноза
- 25% детей – только через 1 год

Причина:
неспецифические симптомы

Клиническая проблема

Дифференциальный диагноз между органическими ВЗК и функциональным синдромом раздраженного кишечника (СРК) – знакомая врачам проблема из-за очень похожих симптомов

СРК является заболеванием «западного» мира (*более распространено в урбанистических областях, чем в областях с сельским укладом жизни*)

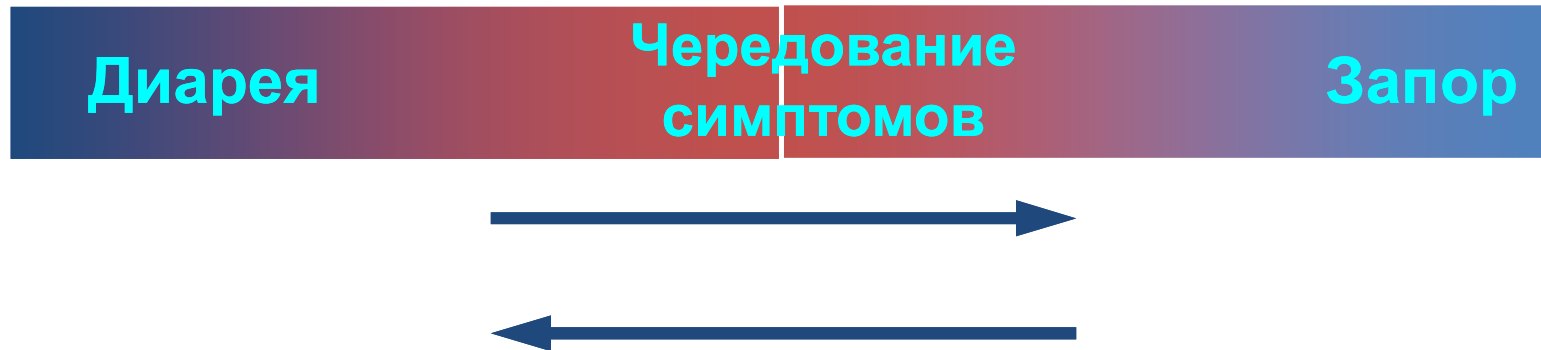
СРК страдают 20% общей популяции!

Функциональные заболевания ЖКТ



Спектр СРК

- Пациенты могут иметь различные симптомы в течение длительного времени
- Колебание тяжести состояния от среднего до тяжелого/трудно корректируемого



Римские критерии СРК II (1999)

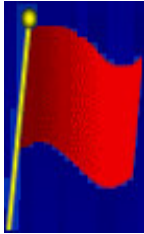
Абдоминальные боль и/или дискомфорт продолжительностью не менее 12 недель (необязательно последовательно) на протяжении последних 12 месяцев, которые проходят или ослабевают после дефекации, и которые характеризуются 2-3 симптомами из ниже перечисленных:

- Изменение частоты стула и консистенции кала
- Изменение акта дефекации (чувство неполного опорожнения, тенезмы)
- Выделение слизи с калом
- Метеоризм

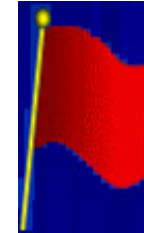
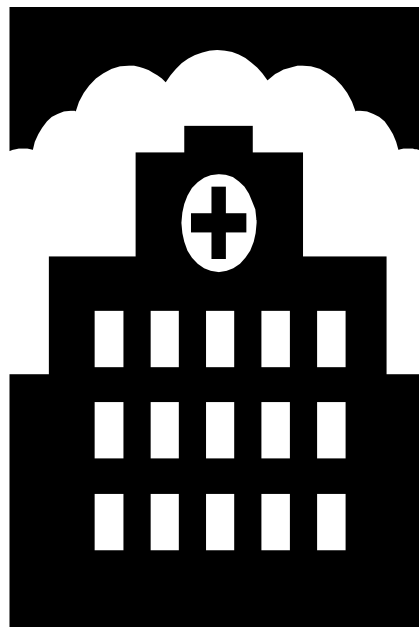
Gut. 1999.



исключение «красных флагов» при диагностике СРК



- железodefицитная анемия
- лихорадка
- персистирующая диарея
- кишечное кровотечение
- потеря веса
- пальпируемые образования



- ночные симптомы
- семейный анамнез ВЗК, колоректального рака, рака яичников, целиакии
- начало болезни > 50 лет

JAMA. 2015 Mar 3;313(9):949-58.
doi: 10.1001/jama.2015.0954.
Irritable bowel syndrome: a
clinical review.

Диагностические затруднения

Виды ошибочного диагноза при СРК:

гинекологи - «хроническая тазовая боль, нарушения менструального цикла»

хирурги - «дивертикулит или хронический аппендицит»,

терапевты – «хронический спастический колит, дисбактериоз кишечника» и др.

- Лабораторные тесты?
- Оценка состава кала?
- Эндоскопия?

Дифференциальный диагноз опирается на:

- | | |
|--|--|
| •С-реактивный белок | - Неспецифичный метод |
| •Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) | - Неспецифичный метод |
| •Регистрация экскреции с фекалиями меченых изотопом ^{111}In нейтрофилов в течение 4 дней | - Высоко специфичен, хорошая дифференциация, но очень высокая стоимость исследования |
| •Интестинальная эндоскопия с биопсией | - Инвазивный метод |

Фекальный кальпротектин (ФК) дает возможность получить первые результаты без радиологического и/или эндоскопического исследования

Фекальный кальпротектин

По данным мета-анализа скрининга пациентов с предполагаемым воспалительным заболеванием кишечника

- чувствительность 93%
- специфичность 96%

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.

Фекальный кальпротектин

- Медиана ФК у пациентов с абдоминальным дискомфортом
- 97 мкг/г со значительными находками при эндоскопическом исследовании

Против

- 10 мкг/г у пациентов без находок

Интересный факт:

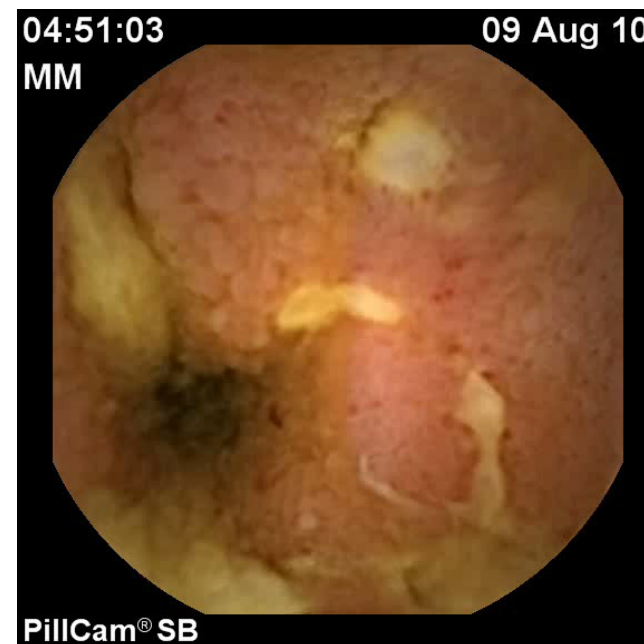
- Если результаты ФК были выше 50 мкг/г и колоноскопия была отрицательной, то при повторной гастродуоденоскопии или колоноскопии в течение 10 дней находки составили 57%



Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study
Manz et al. BMC Gastroenterology 2012, 12:5 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/5>
Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic 2 screening with F-calprotectin Q13 Mirja Mindemark □, Anders Larsson Department of Medical Sciences, Section of Clinical Chemistry, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sweden CLB-07836; No. of pages: 4; 4C: Clinical Biochemistry 2011

ФК и видеокапсульная эндоскопия

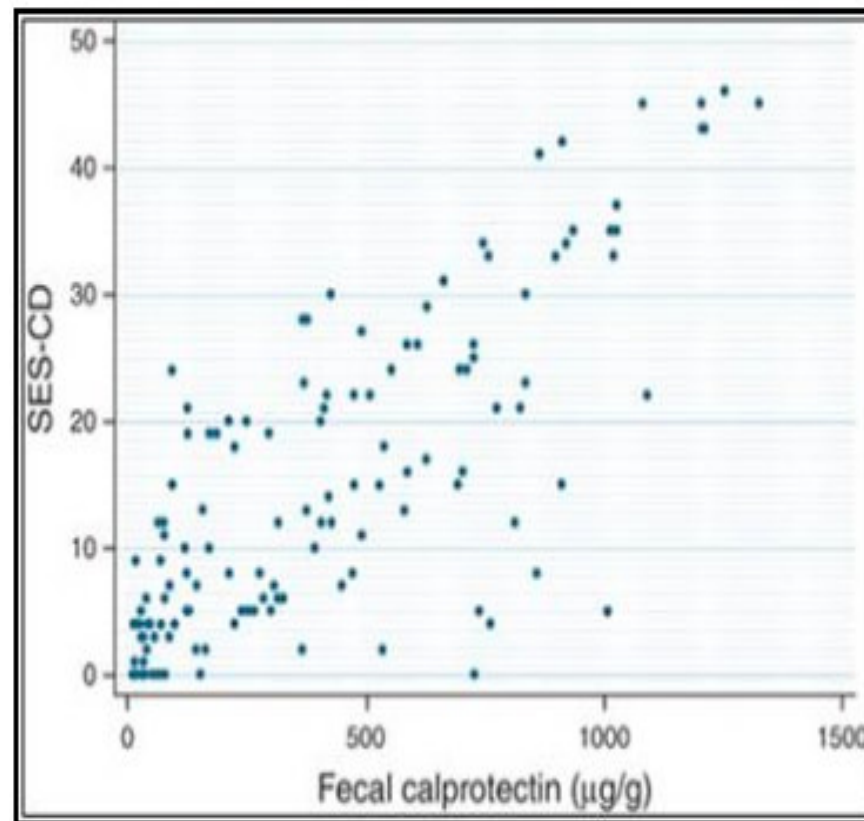
- Уровень ФК выше 200 мкг/г кала ассоциируется с высоким числом положительных находок в видеокапсульной эндоскопии (65%)
- Пациенты с уровнем ФК 50-100 мкг/г, несмотря на симптомы, предполагающие ВЗК, имели отрицательные результаты в КЭ



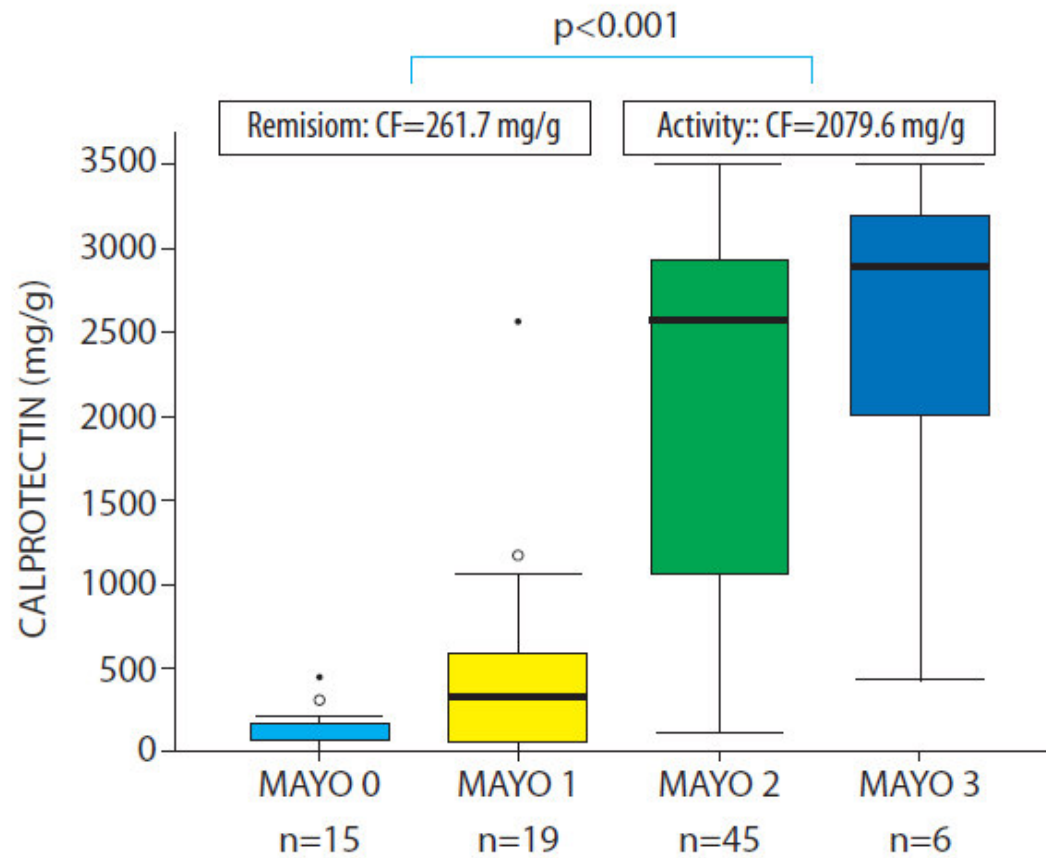
Scand J Gastroenterol. 2011

ФК – маркер эндоскопической и гистологической активности

- Уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной эндоскопически и гистологически (Schoepfer M, AmJGastrEnt, 2010).



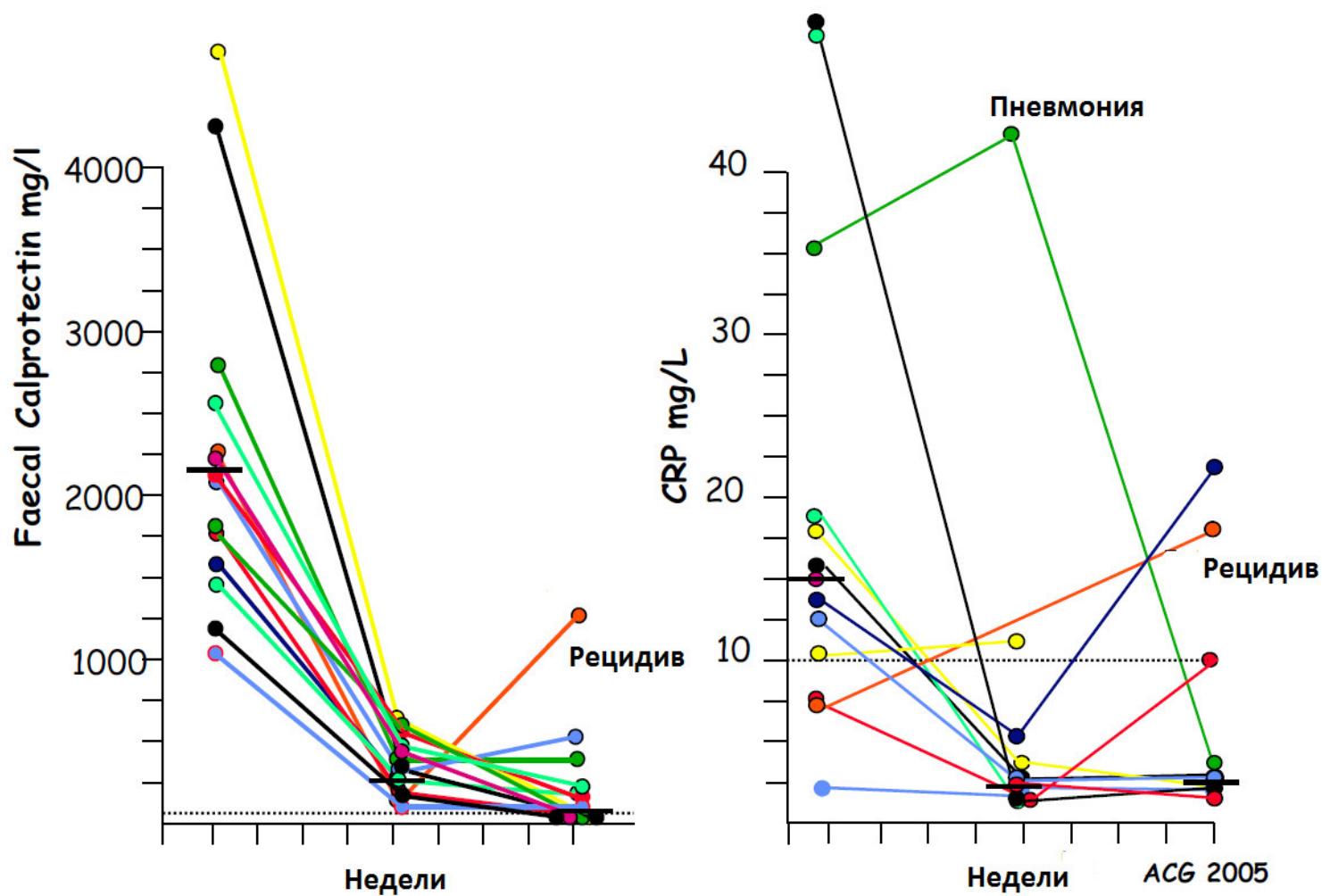
Зависимость уровня ФК от эндоскопической активности/повреждения слизистой оболочки кишечника при ЯК



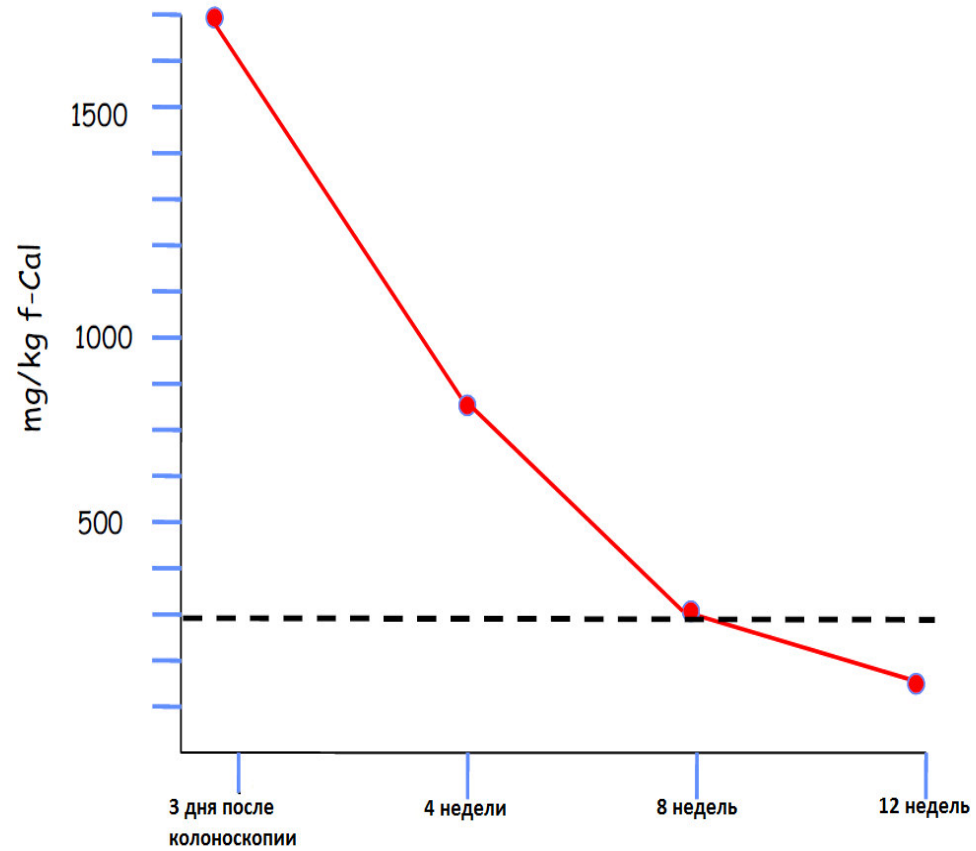
ФК – предиктор обострения ЯК и БК

- пациенты с уровнем ФК больше 50 мг/л (норма 30 мг/л) имели 13-кратный риск обострения.
- фК может повышаться за 2, 4 и 6 мес. до энд. рецидива
- чувствительность и специфичность метода для прогноза следующего обострения при ЯК и БК и составили 83% и 90% соответственно.
- *Повышенное значение ФК при отрицательном ультразвуковом исследовании рекомендуется считать показанием для проведения колоноскопии для выявления раннего рецидива*

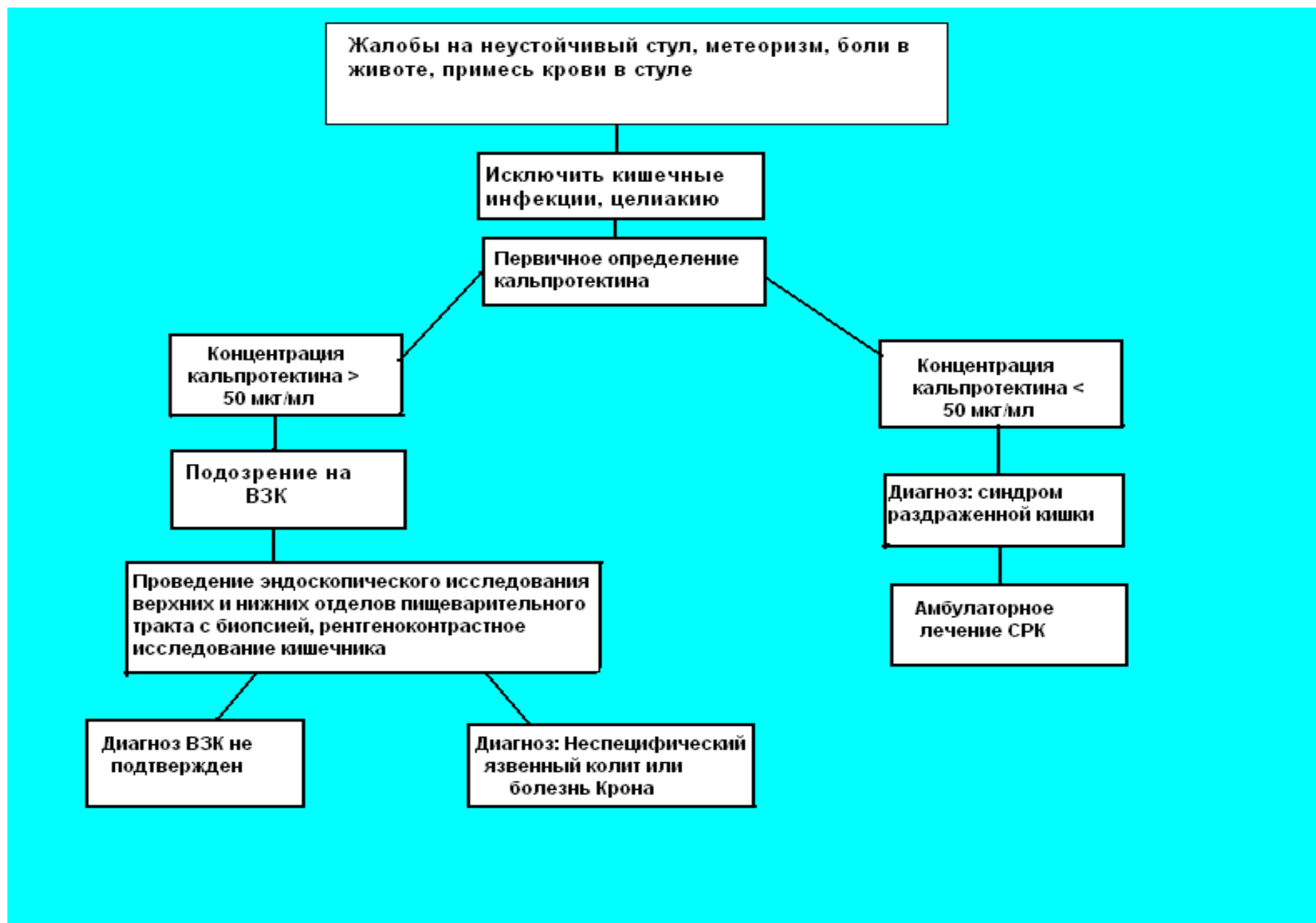
ФК и С-реактивный белок у пациентов БК перед и после лечения инфликсимабом



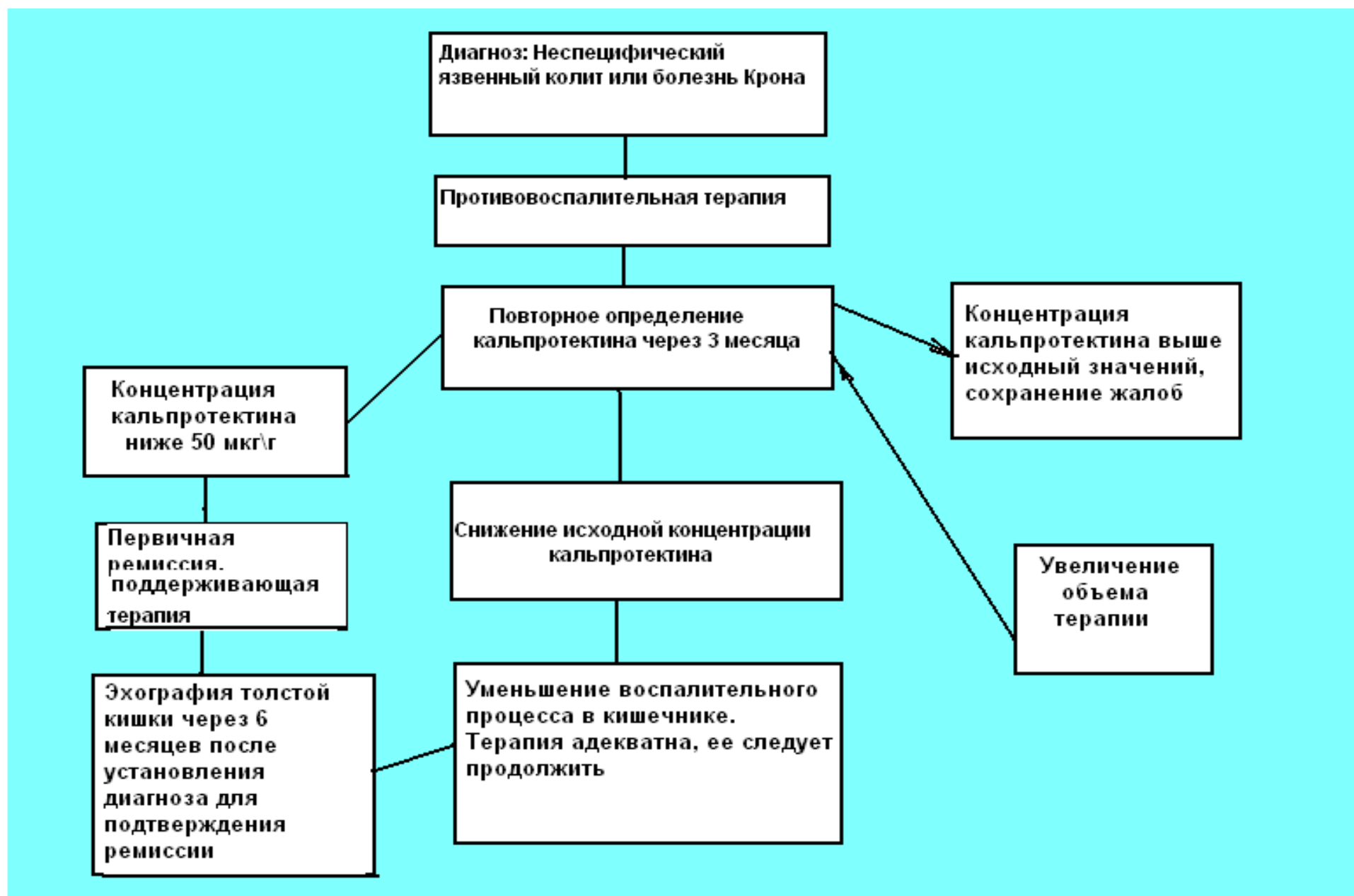
Мониторинг лечения БК и ЯК



Алгоритм диагностики и лечения ЯК и БК у детей



Алгоритм диагностики и лечения ЯК и БК у детей



Другие приложения ФК

- **ФК - маркер отторжения трансплантата кишечника** со значениями чувствительности и специфичности 83% и 77% соответственно
- ФК – новый маркер реакции «трансплантант против хозяина» с вовлечением кишечника
- ФК полезен для выявления группы риска синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и для контроля лечения СИБР у пациентов с системным склерозом.

ФК может быть использован для подбора НПВС, не вызывающих рецидива скрытых форм ВЗК и хорошо переносимых пациентами



Рис. Стриктуры тонкой кишки, вызванных НПВП.

ФК при некротизирующем энтероколите новорожденных (НЭК)

- Высокая концентрация ФК (более 350 мкг/г) обнаруживается при последующей перфорации кишечника, кровавом стуле и других клинических признаках НЭК
- Комбинация ФК и кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты (iFABP), улучшает диагностическую точность у детей с предполагаемым НЭК (для диагностики НЭК Ч=94%, С=79%, ОППП 4,48-12,29 и ОПОР 0,08-0,15).

Таким образом, сочетание I-FABP и ФП представляется перспективным для диагностики НЭК на ранней стадии, а также может быть использовано для оценки тяжести заболевания

Ограничения:

- высокая индивидуальная вариация у здоровых доношенных и недоношенных детей
- высокая концентрации ФК у здоровых новорожденных в течение первого месяца жизни

синдром раздраженного кишечника: глобальная перспектива
(Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 20, 2009, p. 8-9)

Диагностический каскад СРК

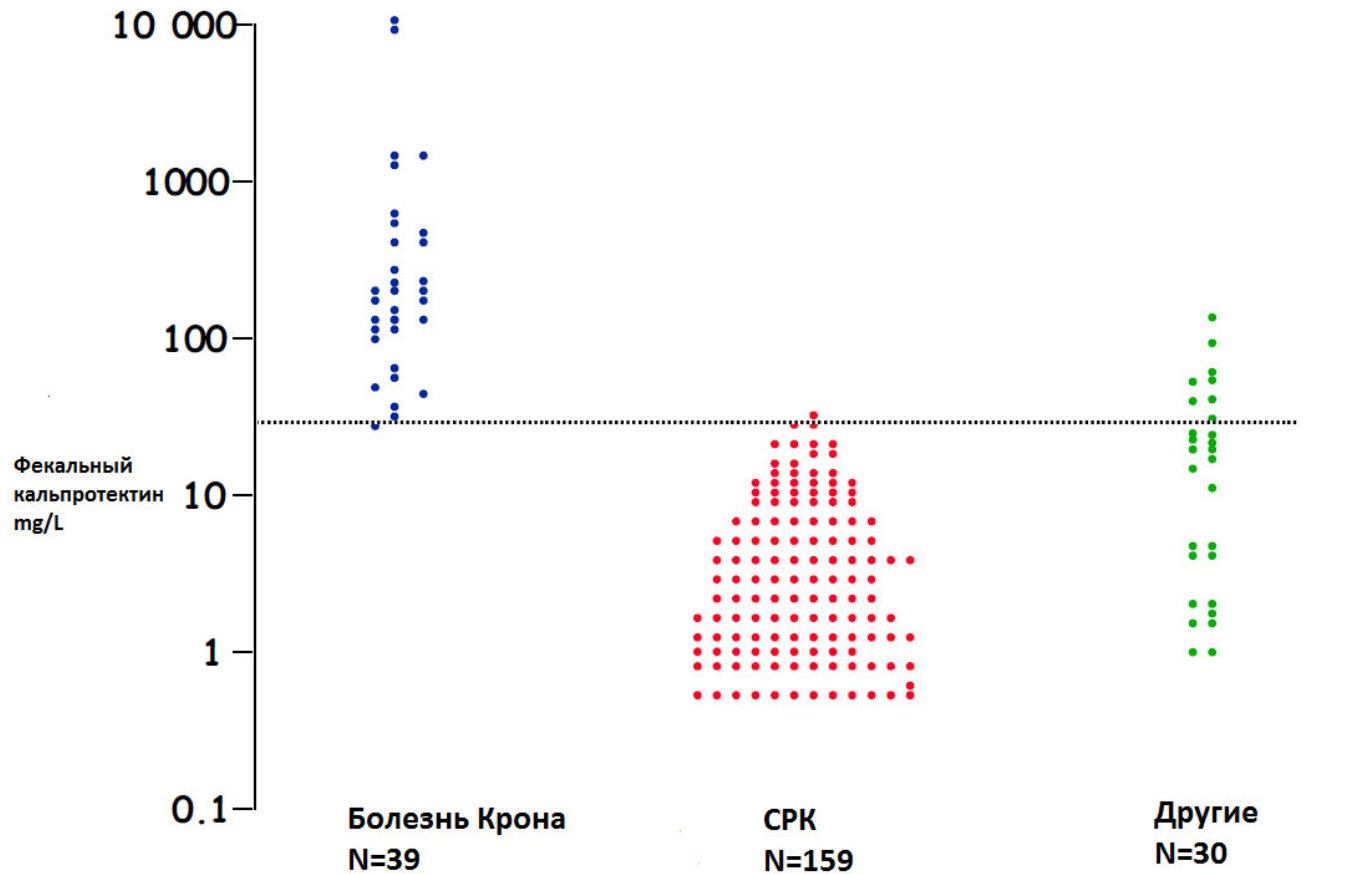
Уровень 1

- Анамнез, клинический осмотр, исключение симптомов «тревоги», рассмотрение психологических факторов
- Общий анализ крови, СОЭ, или С-реактивный белок, исследование кала (микроскопия: лейкоциты, паразиты, яйца гельминтов, скрытая кровь)
- Функция щитовидной железы, антитела к тканевой трансглутаминазе
- Колоноскопия и биопсия

- Маркер воспаления кишечника (**кальпротектин**)

- **+ включен в методические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по болезни Крона (проект 2012)**

Фекальный кальпротектин при БК и ЯК



Gut 2000;47:506-513

Исследование кала при ВЗК

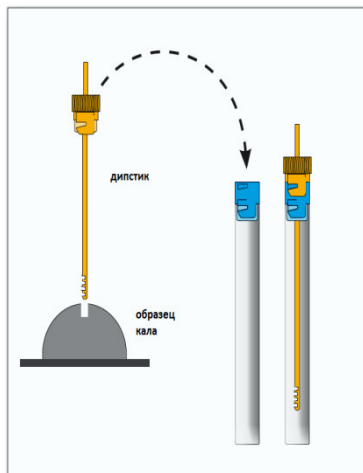
- копрологическое исследование;
- исследование фекального кальпротектина;
- исследование на наличие токсина *Clostridium difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала), шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов;
- исследование на цитомегаловирус показано в случае тяжелого или резистентного течения заболевания;
- у лиц, которые путешествовали за границей, возможно проведение дополнительных тестов.

• Консенсус ЕССО ЯК, 2012

Рефлектометр для количественного экспресс определения ФК

**общая продолжительность
анализа:**

**экстракция - 5 минут
анализ - 12 минут**



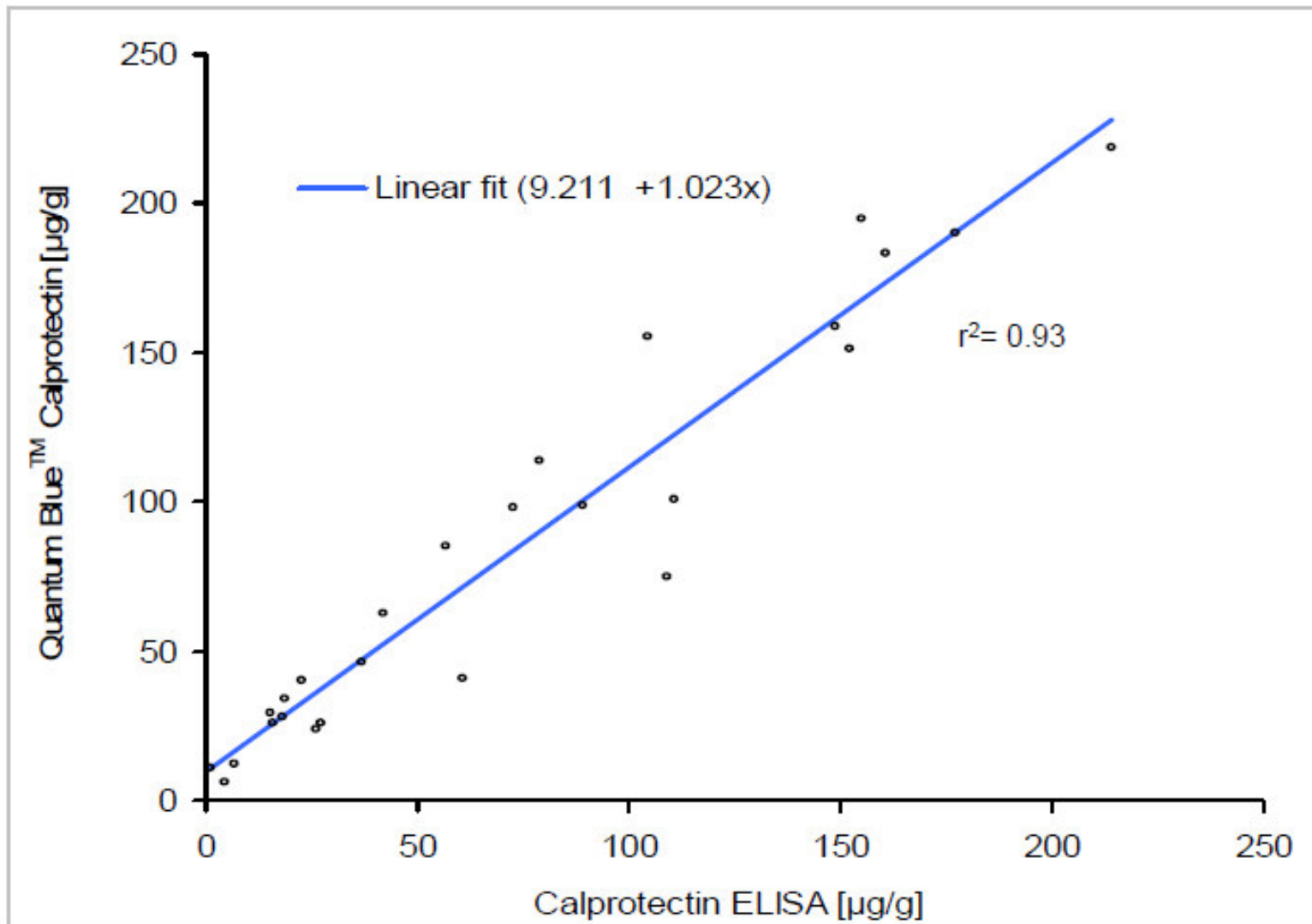
Quantum Blue® Reader



**Два варианта наборов с разным
диапазоном измерения:**

- 1. Для скрининга: 30 – 300 мкг/г кала**
- 2. Для мониторинга (высокий диапазон): 100 – 1800 мкг/г кала**

Корреляция Quantum Blue LF-CAL Rapid Test с Buhlmann f-Cal ELISA



Интерпретация результатов анализа ФК

Образцы ниже 50 мкг/г (нормальные значения):

- Отсутствие ВЗК
- Нет необходимости в дальнейших инвазивных процедурах

Серая зона 30 - 70 мкг/г (соответствует 2,5-97,5 перцентиллям в интервале cut-off 50 мкг/г):

- **Рекомендуется повторно тестировать образцы при первичном анализе**

50 - 200 мкг/г:

- Возможно органическое заболевание, вызванное
НПВС, дивертикулитом и ВЗК в фазе ремиссии
- Рекомендуется провести повторные исследования.

Значения выше 200 мкг/г:

- Свидетельство активно развивающегося органического заболевания с воспалением ЖКТ
- Необходимы дальнейшие исследования и лечение, назначаемые специалистом

уровень cutoff зависит от условий использования ФК

Практический алгоритм (университет Нью-Йорка):

- при уровне <50 мкг/г дальнейшего эндоскопического исследования не проводится,
- При уровне 50-250 проводится ЭИ
- При уровне >250 – исключение кишечной инфекции и затем ЭИ
- Значение cutoff 250 мг/г предлагается как подтверждающий тест для эскалации терапии с объединенной чувствительностью 80% и специфичностью 82%.
- Из-за высокой межиндивидуальной вариации для принятия решения по лечению используются одновременно ЭИ, фК и С-РБ.

[Metaanalysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity.](#) Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. Inflamm **Bowel** Dis. 2014 Aug;20(8):1407-15.

ограничения теста

- плохая корреляция с некоторыми формами БК - L1 фенотип (терминальный илеит, *Sipponen et al AP&T 2008*)
- Повышенные уровни у больных с нормальной эндоскопией
- Нет определенного значения для подтверждения ремиссии
- Существование серой зоны
- ФК не может различить БК и ЯЗ, или отличить их от инфекционной или ишемической формы колита
- На результаты анализа могут влиять препараты, богатые Zn, Mg.

ФК может быть повышен при ряде заболеваний

- при ВЗК БК и ЯК
- при колоректальном раке (С37%, С63%)
- повышенные значения кальпротектина отмечаются при поражении слизистой:
 - целиакии (до 300),
 - лактазной недостаточности,
 - аутоиммунном гастрите,
 - дивертикулите,
 - туберкулезе,
 - муковисцидозе
- очень высокие значения при реакции отторжения трансплантата
- бактериальных энтероколитах
- НПВП-энтеропатиях
- туберкулезе кишечника

Преаналитика

- При БК очень низкая **вариабельность** – внутриклассовая корреляция 0.84 при измерении день-за-днем.
- При ЯК более высокая –
Рекомендуется для снижения вариабельности
Исследование первой утренней порции
- Влияние **возраста**: нужно учитывать, что
- Лица старше 60 будут иметь более высокие уровни ФК, чем лица в возрасте 10-60 лет.

Economic report

Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09041

February 2010

Evidence review

Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09026

January 2010

экономические аспекты определения кальпротектина

Экономия связана с уменьшением числа ЭИ,
стоимость которых на порядок выше стоимости теста ФК



Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Fecal Calprotectin and Immunochemical Occult Blood Tests for Diagnosis of Organic Bowel Disease in Primary Care: The Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study

L. Kok, S.G. Elias, B.J.M. Witteman, J.G. Goedhard, J.W.M. Muris, K.G.M. Moons, and N.J. de Wit June 2012

www.clinchem.org/cgi/content/article/58/6/989.full

© Copyright 2012 by the American Association for Clinical Chemistry

Например, предполагаемая экономия для Швеции составила

от 1.57 до 2.13 млн €

(снижение числа ЭИ на 50 и 67% соответственно,

в зависимости от используемого уровня cut-off для ФК).

Mindemark M., Larsson A. Estimation of the possible economic effects of preendoscopic 2 screening with F-calprotectin Q13. CLB-07836; 4C Clinical Biochemistry 2011.

Таким образом,
ФК - простой маркер дифференциальной диагностики ВЗК и
функциональных гастроинтестинальных расстройств,

результаты которого:

- - легко интерпретируются
- - хорошо воспринимаются клиницистами
- - потенциально высоко востребованы

**Исследование ФК в сочетании с реакцией стула на скрытую кровь и
специфическими жалобами позволяет отобрать пациентов для
проведения колоноскопии**

Дифференциальный диагноз ВЗК

проводится между язвенным колитом и болезнью Крона, что принципиально для лечения и прогноза

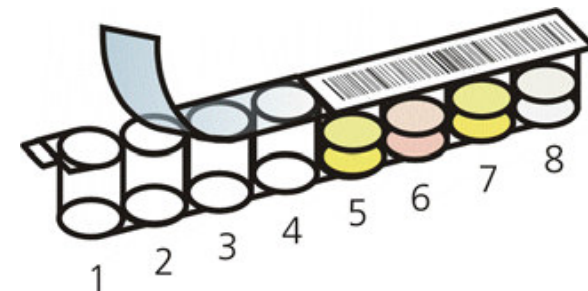
ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ТЕСТЫ:

- ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)
 - ASCA (антитела к *Sacharomyces cerevisiae*).
- частота выявления ANCA варьирует от 50% до 90% при язвенном колите, при болезни Крона гораздо реже - от 10% до 20%.
-
- при язвенном колите только 5% положительных результатов ASCA
Специфичность ASCA для болезни Крона составляет 95-100%, чувствительность 60 -75% соответственно.

дифференциальный диагноз между болезнью Крона и язвенным колитом - комбинация двух тестов: ANCA и ASCA

Автоматический иммуноферментный анализатор Alegria (Orgentec)

- Принцип работы – 1 стрип на 1 показатель 1 сыворотки
- Полный набор реагентов в каждом стрипе
- Результат каждого теста оценивается по своему собственному контролю.
- Сканер штрих-кодов позволяют избежать технических ошибок регистрации образцов
- Возможность одновременного анализа от 1 до 30 стрипов
- Время анализа - 90 минут
- 120 тест-систем для диагностики аутоиммунных заболеваний и инфекций, определение кальпротектина.
- зх



Спасибо за внимание!



**тел. (495) 247-2740, 9392421, 9395808,
факс (495) 939-09-97**

info@biochemmack.ru
www.biochemmack.ru