

2. Lebedeva M.N., Grischenko A.V., Clinical course features of recurrent community-acquired pneumonia in drafted military personnel // Military Medical Journal. – 2009. – № 7. – P. 24-27.

3. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in adults. – M., 2010. – 82 p.

4. Eurich D.T., Sadowski C.A., Simpson S.H., Marrie T.J., Recurrent community acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs // Am. J. Med. – 2010. – Vol. 123, № 1. – P. 47-53.

5. Rosyn B., Etiology and factors associated with recurrent pneumonia in non-Immunosuppressed adult patients. – Mode of access: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=39> (access date 23.06.2015).

**Координаты для связи с авторами:** Добрых Вячеслав Анатольевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, тел. +7-914-203-36-90, e-mail: [sdobrykh@yandex.ru](mailto:sdobrykh@yandex.ru); Макаревич Андрей Михайлович – начальник пульмонологического отделения ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ, тел. +7-914-181-68-88, e-mail: [makar-kha@yandex.ru](mailto:makar-kha@yandex.ru); Ю Ксения Валерьевна – врач-интерн кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-962-585-20-70, e-mail: [zharikova.18@mail.ru](mailto:zharikova.18@mail.ru); Титоренко Игорь Николаевич – врач-пульмонолог ФГКУ «439-й Военный госпиталь» МО РФ; Мун Ирина Энсковна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, тел. +7-914-201-8032, e-mail: [astrid23@yandex.ru](mailto:astrid23@yandex.ru); Тен Татьяна Климентьевна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-914-214-25-97, e-mail: [tetaki2012@yandex.ru](mailto:tetaki2012@yandex.ru); Уварова Ирина Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-83-46; Мамровская Татьяна Петровна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-924-203-66-15, e-mail: [tmamrovskaya@yandex.ru](mailto:tmamrovskaya@yandex.ru).



УДК 616.34-002-616-079.3

О.В. Крапивная

## КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

*Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»,  
680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-40-83-47, г. Хабаровск*

### Резюме

Обследовано 118 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (III Римские критерии). Всем пациентам провели исследование кала на кальпротектин иммуноферментным анализом, колоноилеоскопию с биопсией из терминального отдела подвздошной кишки, водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой (30 мл) в течение 3 часов с помощью аппаратного устройства «ЕС 60 Gastrolyzer 2» (Великобритания). Установлено, что повышенный уровень фекального кальпротектина (ФК) (>100, но <250 мкг/г) явился статистически значимым предиктором воспаления у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) (ОШ 5,98, 95 % ДИ 2,52-14,16,  $p < 0,0001$ ). Синдром избыточного бактериального роста был ассоциирован с развитием воспаления слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки у пациентов с СРК с повышенным уровнем ФК ( $r_s = 0,504$ ,  $p = 0,002$ ).

*Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника, фекальный кальпротектин, синдром избыточного бактериального роста, воспаление.

О.В. Krapivnaya

### CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FECAL CALPROTECTIN IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

*Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways», Khabarovsk*

### Summary

Based on Rome III criteria, 118 patients with irritable bowel syndrome (IBS) were included in the study. All patients underwent ileocolonoscopy with biopsies of the terminal ileum, H2 lactulose breath test. Fecal calprotectin (FC) level using an ELISA technique was measured in the stool of IBS patients prior to endoscopy. Elevated FC levels (>100  $\mu\text{g/g}$ ) were associated with low-grade ileum mucosal inflammation in IBS patients (OR 5,98; 95 % CI 2,52-14,16,  $p < 0,0001$ ). There was correlation between presence of small intestinal bacterial overgrowth and ileum mucosal inflammation in IBS patients with high FC levels (Spearman  $r = 0,504$ ;  $p = 0,002$ ).

*Key words:* irritable bowel syndrome, fecal calprotectin, small intestinal bacterial overgrowth, inflammation.

Нормальный уровень фекального кальпротектина (ФК) считается признаком синдрома раздраженного кишечника (СРК) [3, 6]. Однако авторами ряда исследований обнаружено, что у 13-31 % пациентов с СРК уровень ФК выше 90-го перцентиля в контрольной группе ( $>98,8$  мкг/г) [10, 11]. Не исключается, что повышенный уровень ФК связан с развитием воспалительных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, одной из причин которых может быть сопутствующий синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Цель исследования заключалась в изучении возможной взаимосвязи между уровнем ФК, воспалительными изменениями в слизистой оболочке терминального отдела подвздошной кишки, СИБР и особенностями клинической картины у пациентов с СРК.

### Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование включены 118 пациентов с СРК (38 мужчин, 80 женщин, средний возраст  $35,5 \pm 0,8$  лет) и 36 здоровых добровольцев (16 мужчин, 20 женщин, средний возраст –  $38,6 \pm 1,3$  лет), не имеющих каких-либо заболеваний кишечника. Не отмечено статистически значимых различий между пациентами с СРК и здоровыми добровольцами по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Диагноз СРК устанавливали согласно III Римским критериям [9] после исключения органической и воспалительной патологии кишечника. Всем больным с СРК ( $n=118$ ) выполнили колоноилеоскопию с биопсией из терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК). Регистрировали следующие данные о пациентах: демографические (возраст, пол), анамнестические (длительность заболевания, частоту перенесенного острого гастроэнтерита), а также вариант СРК и клинические симптомы (интенсивность абдоминальной боли и метеоризма, частоту метеоризма). Интенсивность абдоминальной боли и метеоризма оценили по визуально-аналоговой шкале длиной 100 мм, при этом деление «0» соответствовало отсутствию симптома, «100» – максимальной его выраженности.

Здоровым добровольцам ( $n=36$ ) и пациентам с СРК ( $n=118$ ) провели исследование кала на кальпротектин иммуноферментным анализом и водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой (30 мл) в течение 3 часов с помощью аппаратного устройства «ЕС 60 Gastrolyzer 2» (Великобритания).

Уровень ФК в связи с ассиметричным распределением показателей представлен как медиана (25 перцентиль, 75 перцентиль) (Me (25;75)). Сравнение значений фекального кальпротектина проводили с использованием критерия Крускала – Уоллиса. Другие количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $X \pm m_x$ ), для оценки статистической значимости наблюдаемых различий использовали t-критерий Стьюдента. Качественные переменные сравнивали с использованием  $\chi^2$ . Для исследования корреляции применяли критерий  $r_s$  Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Этиологическую роль факторов риска оценили методами эпидемиологической статистики с расчетом отношения (ОШ) и соот-

ветствующего 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Microsoft Office 2007 (Excel) и Biostat-2000.

### Результаты и обсуждение

Медиана ФК в образцах стула у здоровых добровольцев составила 30 мкг/г (30; 44), у пациентов с СРК – 71 мкг/г (32; 163) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1). В зависимости от уровня ФК пациенты с СРК были разделены на три группы. Группа 1 – с нормальным уровнем ФК ( $n=42$ , ФК  $< 50$  мкг/г), группа 2 с пограничными значениями ФК ( $n=29$ , ФК = 50-100 мкг/г) и группа 3 с повышенным уровнем ФК ( $n=47$ , ФК  $> 100$ , но  $< 250$  мкг/г). Сравнительная характеристика демографических и клинических показателей у пациентов трех групп приведена в таблице 1. Не отмечено статистически значимых различий между пациентами трех групп по полу, возрасту, анамнезу СРК, частоте перенесенного острого гастроэнтерита ( $p > 0,05$ ). Интенсивность абдоминальной боли и варианты СРК существенно не различались между группами ( $p > 0,05$ ), хотя пациенты 2-й и 3-й группы чаще страдали СРК с диареей. У пациентов 3 группы выраженность и частота метеоризма была достоверно выше в сравнении с пациентами 1 и 2 группы ( $p < 0,05$ ). Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем ФК и выраженностью метеоризма у пациентов с СРК ( $r_s = 0,417$ ,  $p = 0,006$ ).

Водородный дыхательный тест с лактулозой достоверно чаще был позитивным у пациентов с СРК, чем у здоровых добровольцев (в 66,0 % ( $n=78$ ) и 27,8 % ( $n=10$ ) соответственно,  $p < 0,0001$ ). СИБР диагностирован у 35,7 % ( $n=15$ ) пациентов 1-й группы, 58,6 % ( $n=17$ ) пациентов 2-й группы и 74,5 % ( $n=35$ ) пациентов 3 группы. Различия в частоте СИБР между 1-й и 3-й группами достигали статистической значимости ( $p < 0,0001$ ).

При патогистологическом исследовании биоптатов, полученных из слизистой оболочки ТОПК, у 33 (70,2 %) пациентов 3-й группы выявлены признаки слабо или умеренно выраженного неспецифического энтерита в сравнении с 7 (15 %) пациентами 1-й группы ( $p < 0,0001$ ) и 11 (44 %) пациентами 2-й группы ( $p = 0,011$ ) (рис. 2). Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией ФК и степенью воспалительных изменений в терминальном отделе подвздошной кишки при СРК ( $r_s = 0,397$ ,  $p = 0,001$ ). Самые низкие концентрации ФК, приближающиеся по своим значениям к нормальным, достоверно чаще отмечались у пациентов с СРК без воспалительных изменений слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки ( $p = 0,017$ ). Вероятность отсутствия воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки у больных с СРК с уровнем ФК  $< 50$  мкг/г составила 8,21 (95 % ДИ 3,03-22,24,  $p < 0,0001$ ). Повышенный уровень кальпротектина кала ( $> 100$  мкг/г) явился статистически значимым предиктором воспаления СО терминального отдела подвздошной кишки у пациентов с СРК (ОШ 5,98, 95 % ДИ 2,52-14,16,  $p < 0,0001$ ). Обнаружена прямая корреляционная связь между СИБР и наличием воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки у пациентов с СРК с повышенным уровнем ФК ( $r_s = 0,504$ ,  $p = 0,002$ ).

На протяжении многих лет СРК считался исключительно функциональным расстройством. Проведенные в последнее время исследования показали, что в кишечной стенке у части пациентов с СРК имеются воспалительные изменения. При этом степень воспаления в кишечной стенке не достигала уровня макроскопических изменений. В исследовании, проведенном С. Сгеоп и соавторами в 2009 году, 48 пациентам с СРК проводилась колоноскопия с биопсией из проксимальных отделов толстой кишки. Воспаление слизистой оболочки кишечника низкой степени активности с повышенным количеством тучных клеток и Т-лимфоцитов было выявлено в 50 % случаев [5]. По данным нашего исследования у 43 % пациентов с СРК выявлены признаки слабо или умеренно выраженного неспецифического энтерита.

ФК является одним из наиболее перспективных фекальных биомаркеров воспаления, и его клиническая значимость заключается в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника от невоспалительных [13]. В настоящее время доказана клиническая значимость определения уровня ФК у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона для ранней диагностики данной патологии, прогноза обострения и ремиссии, определения эффективности проводимой терапии [8]. Недостатком ФК является его невысокая специфичность: у пациентов с повышенной концентрацией ФК могут быть различные заболевания кишечника воспалительной природы, а не только язвенный колит или болезнь Крона [4].

Корреляция ФК с эндоскопическими и гистологическими признаками заболевания считается «золотым стандартом» для определения его истинного прогностического значения [6]. В нашем исследовании удалось показать хорошую корреляцию ФК с патогистологическими признаками воспаления слизистой оболочки терминального отдела тонкой кишки у пациентов с СРК ( $r_s=0,397$ ,  $p=0,001$ ). По нашим данным, повышенный уровень ФК ( $>100$  мкг/г) явился эффективным маркером для идентификации подгруппы пациентов с СРК с субклиническим воспалением. По всей вероятности, эта подгруппа пациентов с СРК нуждается в динамическом наблюдении с повторным определением фекального кальпротектина после курса терапии. В исследовании шведских авторов было показано, что в течение 8 лет наблюдения у пациентов с СРК в 2 раза чаще диагностированы воспалительные заболевания кишечника, чем среди здоровых добро-

вольцев [7]. Дизайн исследования не позволил авторам сделать вывод о том, явились ли воспалительные заболевания кишечника причиной или следствием СРК [7].

Нарушение кишечной микрофлоры считается одной из возможных причин развития воспаления в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки у больных с СРК [14]. По данным нашего исследования СИБР достоверно чаще наблюдался у пациентов с СРК, чем у здоровых добровольцев (в 66,0 % и 27,8 %, соответственно,  $p<0,0001$ ). М. Pimentel и соавторы диагностировали СИБР (по данным водородного дыхательного теста с лактулозой) у 84 % пациентов с СРК в сравнении с 20 % здоровых добровольцев [12]. В литературе имеются данные о том, что СИБР может увеличить проницаемость слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК [14]. Это приводит к проникновению микробных клеток в собственную пластинку слизистой оболочки и инициирует воспалительный ответ в слизистой оболочке тонкой кишки. Медиаторы воспаления становятся триггерами висцеральной гиперчувствительности у больных с СРК [14]. У какой подгруппы больных с СРК мы можем ожидать наличие воспалительных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки? По нашим данным, повышенный уровень ФК ( $>100$  мкг/г) явился статистически значимым предиктором воспаления, ассоциированного с СИБР, у пациентов с СРК (ОШ 4,5, 95 % ДИ 1,92-10,41,  $p<0,0001$ ). У данной подгруппы больных с СРК стандартная терапия спазмолитическими и психотропными средствами оказывается недостаточно эффективной [2]. Согласно результатам исследования, проведенного в нашей клинике в 2012 году, купирование синдрома избыточного бактериального роста улучшало течение клинической симптоматики СРК, ассоциированного с СИБР [1].

#### Выводы

1. Повышенный уровень фекального кальпротектина ( $>100$ , но  $<250$  мкг/г) явился статистически значимым предиктором воспалительных изменений в терминальном отделе подвздошной кишки у пациентов с СРК (ОШ 5,98, 95 % ДИ 2,52-14,16,  $p<0,0001$ ).

2. Одной из причин развития воспалительной реакции в стенке тонкой кишки у больных с СРК может быть сопутствующий СИБР. Обнаружена прямая корреляционная связь между СИБР и наличием воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки у пациентов с СРК с повышенным уровнем ФК ( $r_s=0,504$ ,  $p=0,002$ ).

#### Литература

1. Жавненко М.Ю., Крапивная О.В., Алексеенко С.А. Оценка эффективности даларгина в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей и синдромом избыточного бактериального роста // Дальневост. мед. журнал. – 2012. – № 1. – С. 17-19.
2. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. – М.: МЕДпресс-информ, 2013 – 128 с.
3. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника // Тер. архив. – 2015. – № 2. – С. 30-33.

4. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И. Роль кальпротектина в диагностике болезней кишечника // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 38-40.
5. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 2. – P. 392-400.
6. Däbritz J., Musci J., Foell D. Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syn-

drome // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 363-375.

7. Faresjö Å., Grodzinsky E., Hallert C., Timpka T. Patients with irritable bowel syndrome are more burdened by co-morbidity and worry about serious diseases than healthy controls – eight years follow-up of IBS patients in primary care // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 832.

8. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L., et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1789-1794.

9. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.

10. Melchior C., Aubry T., Gourcerol G., Coeffier M., Leroi A.-M., Ducrotté P. Fecal calprotectin levels in IBS patients: results from prospective study // UEG Journal. – 2013. – Vol. 1, № 1 – P. A-68.

11. Öhman L., Törnblom H., Le Neve B., et al. The pathophysiology and severity of symptoms in IBS patients are not associated with mucosal immune activity as determined by fecal calprotectin // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, № 5. – P. S-725.

12. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 412-419.

13. Plavšić I., Hauser G., Tkalčić M., Pletikosić S., Salkić N. Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: Role of Potential Biomarkers // Gastroenterol Res Pract. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 490183. – 12 p.

14. Schulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R., et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 96-134.

### Literature

1. Zhavnenko M.Y., Krapivnaya O.V., Alexeenko S.A. Effectiveness of dalargin in a complex therapy of irritable bowel syndrome with diarrhea and bacterial overgrowth syndrome // Far Eastern Medical Journal. – 2012. – № 1. – P. 17-19.

2. Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Functional disorders of the gastrointestinal tract. – M.: MEDpress-inform, 2013. – 128 c.

3. Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A. Fecal calprotectin concentration in differential diagnosis of bowel diseases // Therapeutic Archive. – 2015. – № 2. – P. 30-33.

4. Osipenko M.F., Skalinskaya M.I. The role of calprotectin in the diagnosis of diseases of the intestine // Consilium medicum. Gastroenterol. – 2013. – № 2. – P. 38-40.

5. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // Am J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 2. – P. 392-400.

6. Däbritz J., Musci J., Foell D. Diagnostic utility of fecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 363-375.

7. Faresjö Å., Grodzinsky E., Hallert C., Timpka T. Patients with irritable bowel syndrome are more burdened by co-morbidity and worry about serious diseases than healthy controls- eight years follow-up of IBS patients in primary care // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 832.

8. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L., et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1789-1794.

9. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.

10. Melchior C., Aubry T., Gourcerol G., Coeffier M., Leroi A.-M., Ducrotté P. Fecal calprotectin levels in IBS patients: results from prospective study // UEG Journal. – 2013. – Vol. 1, № 1 – P. A-68.

11. Öhman L., Törnblom H., Le Neve B., et al. The pathophysiology and severity of symptoms in IBS patients are not associated with mucosal immune activity as determined by fecal calprotectin // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, № 5. – P. S-725.

12. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study // Am J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 412-419.

13. Plavšić I., Hauser G., Tkalčić M., Pletikosić S., Salkić N. Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: Role of Potential Biomarkers // Gastroenterol Res Pract. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 490183. – 12 p.

14. Schulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R., et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 96-134.

**Координаты для связи с авторами:** Кративная Оксана Владимировна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-47, e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com.

