

РОЛЯТА НА ФЕКАЛЕН КАЛПРОТЕКТИН В ПЕДИАТРИЯТА

Фекалният калпротектин (ФК) е свързващ калций и цинк протеин от семейство S100, представляващ 60% от цитозолните протеини на неутрофилите и се освобождава по време на чревно възпаление. Фекалният калпротектин е все по-полезен инструмент както за детските гастроентеролози, така и за общо-практикуващите лекари за разграничаване на възпалителните заболявания на червата (IBD – болест на Крон и улцерозен колит) от функционалните заболявания на храносмилателната система като синдром на раздразненото дебело черво (IBS). Все повече доказателства подкрепят използването на този биомаркер за диагностика, проследяване и оценка на отговора към терапия на редица стомашно-чревни заболявания в детска възраст, вариращи от IBD до неспецифичен колит и некротизиращ ентероколит.



г-р Елена Лазарова

СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по детска гастроентерология, гр. София

Калпротектин е 36-kDa, свързващ калций и цинк протеин в човешки неутрофили, моноцити и макрофаги. Представлява хетеродимер на два протеина (S100A8 и S100A9), свързващи калция, а името произлиза както от неговите калциеви свързващи свойства (кал), така и от антимикробната му активност (защита) *in vitro*. Изолиран е за първи път от човешки гранулоцити през 1980 г. от Fagerhol^[1]. Калпротектин представлява между 30-60% от неутрофилните цитозолни протеини. Освобождава се от активирани неутрофили по време на възпалителен процес в резултат от взаимодействие на активирани моноцити с ендотелните клетки чрез проинфламаторни хемокини и стимулация на екстравазацията на левкоцити до мястото на възпалението, както и при увреждане или смърт на неутрофили. В по-малко количество се съдържа и в моноцитите, макрофагите, в тъканните

еозинофили на илеума и епителните клетки. Той е относително устойчив на ензимно разграждане и се запазва за достатъчно дълъг период от време в изпражненията, което е в основата на клиничните му ползи. Калпротектин добре корелира с неутрофилна инфилтрация на чревната лигавица и в лумена на червата и е отличителен белег на възпалителна патология на храносмилателната система (Фиг. 1)^[2].

Калпротектин е в състояние да свързва калциеви, цинкови и манганови йони. Тъй като тези елементи са от жизненоважно значение за бактериалния растеж, техните хелати от калпротектин допринасят за промяната на чревната микробиота като оказват антимикробен и антимикотичен ефект. Чрез секвестрирането на цинкови йони (Zn²⁺), калпротектин е в състояние да инхибира много цинкозависими ензими като матрична металопротеаза, предизвиквайки антипролиферати-

вен ефект както и апоптоза в нормални, така и в трансформирани човешки и животински клетки. Тези свойства предполагат ключова роля на калпротектина при възпалителни процеси, повлиявайки оцеляването и растежа на клетките. Макар че калпротектин може да бъде изолиран и измерван в множество телесни течности, включително плазма, урина, цереброспинална течност, синовиална течност и плеврална течност, фекалните му концентрации са маркер за лигавичното чревно възпаление. Повишен фекален калпротектин се описва у деца при различни болестни състояния като болест на Крон, улцерозен колит, муковисцидоза, целиакия, ревматоиден артрит, бактериални чревни инфекции, некротизиращ ентероколит, рак на стомаха.

Количественото измерване на калпротектин в изпражненията е полезен, лесен и неинвазивен метод и е един от основните маркери за

Ключови думи:

фекален калпротектин, хронични възпалителни чревни заболявания, функционални заболявания на храносмилателната система

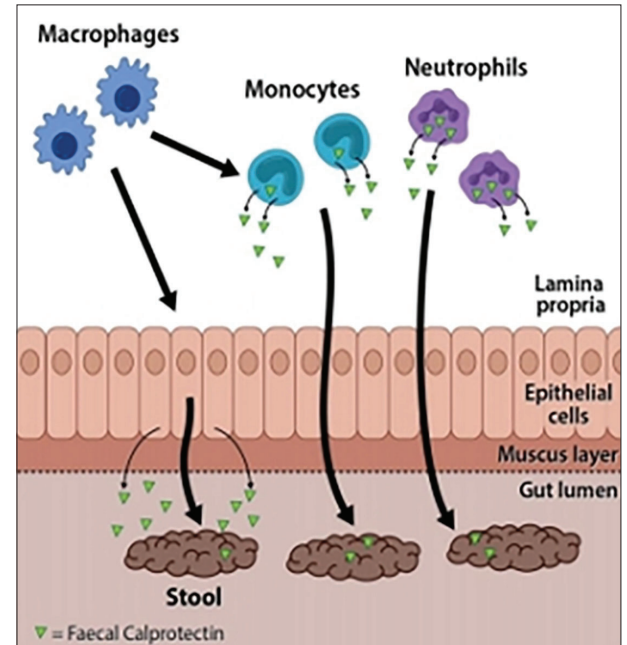
чревно възпаление. Въпреки това малко се знае за нивата му в здрави субекти и особено деца, както и съществуват противоречиви данни за чувствителност и специфичност, отчетени при различни условия.

Фекалният калпротектин може да бъде измерен чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA). Пробите на изпражненията са стабилни на стайна температура за период от една седмица. Съществува добра корелация на резултатите на проба от еднократно изхождане и тези, получени от 24-часови събрани изпражнения. Условието за съхранение, препоръчани от различните производители, варират от съхранение при стайна температура за 2-3 дни, съхранение на пробите в хладилник (4°C) за 5-7 дни или замразени (-20°C), ако не се осъществи бърз анализ. Концентрацията на фекален калпротектин може да бъде фалшиво повишен у кърмачета при събиране на изпражнения от памперс, поради настъпилата абсорбция на вода в памперса.

Прилагането на различни очистителни средства също водят до фалшиви резултати, както и наличие на кръв в изпражненията не от възпаление на чревната лигавица, а попаднала при кървене от анални фисури, хемороиди, менструация. Експертите на ESPGHAN препоръчват да не се определя фекален калпротектин при редки или воднисти изпражнения, никога при подготовка за долна ендоскопия, както и при съхранение повече от три дни на стайна температура^[3].

Средната концентрация на фекален калпротектин при здрави възрастни е <50 µg/g. Въз основа на използване на тестове на различни производители се отчита известна вариабилност на стойностите в

здравата популация. Нивата на фекален калпротектин се влияят от редица фактори като пол, възраст, диета, микробиота и някои лекарства, поради което стойностите изискват внимателна интерпретация. Децата на възраст от 1 до 18 месеца имат по-високи нива от възрастни индивиди и показват намаляването му с нарастване на възрастта. Относително по-ниски са във възрастта 16-18 месеца, но все пак са по-високи от тези над 4 години. В проучване на Feng и сътрудници, обхващащо 315 деца, разделени на няколко възрастови групи: 1-3 месеца, 3-6 месеца, 6-9 месеца, 9-12 месеца и 12-18 месеца, се отчита следната концентрация на фекален калпротектин в съответните възрастови групи: в първата група 375.2 µg/g, 217.9 µg/g във втората, 127.7 µg/g в трета, 96.1 µg/g и 104.2 µg/g съответно в трета и четвърта. Установена е значителна корелация между възрастта и концентрацията на фекален калпротектин ($r=-0.490$, $p<0.001$)^[4]. По-високи концентрации (средно 167 µg/g) се доказват и у здрави новородени независимо от начина на хранене (майчино мляко или стандартна кърмаческа формула)^[5]. По-високи стойности се отчитат и във възрастта от 1-10 години <166 µg/g, поради което експертната група ESPGHAN препоръчва използването на гранична стойност, заложена от съответния производител на теста. За доказване на заболяване на храносмилателната система стойностите на фекален калпротектин трябва да се интерпретират в контекста на клиничната симптоматика. Ниво под 50 µg/g при деца над 4 години не е абсолютно приложим поради възрастови вариации^[3].



Фактори, повлияващи нивото на фекален калпротектин

По-високи нива на фекален калпротектин се отчитат у индивиди с наднормено тегло (BMI >25 kg/m²). Дължи се на редукция на клетките на Paneth, които играят ключова роля за поддържането на гастроинтестиналната бариера с последващо локално чревно възпаление. Прием на хранителни добавки (като цинк, витамин D и различни пробиотици) могат също да повлияят нивата му. Лечение с нестероидни противовъзпалителни медикаменти и инхибитори на протонната помпа е свързано с повишаване на фекален калпротектин^[2,3].

Фекален калпротектин като биомаркер за

Фигура 1: Трансепителна миграция на неутрофили през възпалената чревна лигавица, последвано от разрушаване на клетките и освобождаване на калпротектин в чревния лумен и отделянето му с изпражненията

заболявания на гастроинтестинален тракт в детска възраст

Клиничното приложение на фекалния калпротектин в момента е в две направления: инструмент за скрининг на възпалителни заболявания на червата (IBD) при пациенти с гастроинтестинални симптоми и за проследяване активността на заболяването. Имайки предвид че все повече деца страдат от функционални заболявания на храносмилателната система, протичащи с неспецифични симптоми като коремна болка или диария, правилната интерпретация е от особена важност, за да се ограничат ненужни инвазивни изследвания.

Хронични възпалителни заболявания на червата (IBD)

Хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ), включващи болест на Крон и улцерозен колит, са група имуномедицирани заболявания с хронично рецидивиращ ход и инвалидиращ характер. Приблизително 25-30% от новодиагностицираните пациенти с ВЧЗ имат клинична изява на болестта преди настъпване на 18^{-та} година, а при 30% от педиатричните пациенти диагнозата се уточнява под 10-годишна възраст.

Фекалният калпротектин се появи като ново диагностично средство за откриване и индиректен път за проследяване на чревно възпаление при деца с IBD и е по-добър диагностичен

маркер от кръвни показатели като СРП, СУЕ^[3]. Повишени нива се наблюдават както при болестта на Крон, така и при улцерозен колит. Диагностичната гранична стойност за IBD при деца от 100 µg/g спрямо 50 µg/g при възрастни е с по-добра точност и корелация с активността на заболяването (клинични симптоми, лабораторни показатели, ендоскопска находка и хистологични промени), с чувствителност от 81%, специфичност от 69%. Гранична стойност от 250 µg/g има чувствителност от 60% и специфичност от 80% за разграничаване на по-тежко лигавично засягане при болестта на Крон.

В проучване на *Martina Orfei* и сътрудници за период от четири години, обхващащо 2778 деца на възраст от 0-16 години в 53% (1475 деца), се установява стойност на фекален калпротектин под 50 µg/g, в 32% (896 деца) са с фекален калпротектин 50-249 µg/g, в 5% (139) са с ниво 249-599 µg/g и в 10% (278) над 600 µg/g. Само в 5.5% се доказва болест на Крон в групите със стойност на фекален калпротектин до 249 и в 53% при наличие на симптоми и фекален калпротектин над 600 µg/g^[11].

Лечението на IBD намалява концентрациите на фекалния калпротектин за две седмици при една трета от пациентите, което е показател за лигавично оздравяване. Липсата на нормализация е индикатор за продължаващо възпаление дори и при постигната клинична ремисия. Сроковете за проследяване на нивото му не е точно определено и е въпрос на индивидуална преценка и решение, но експертите препоръчват поне на всеки 6 месеца, дори при постигната ремисия, да бъде изследван. Степента на повишаване

на фекалния калпротектин не може да се използва за диференциация на болест на Крон и улцерозен колит. Експертната група на ESPGHAN препоръчва при клинични и лабораторни данни за IBD да не се изчаква резултат от фекален калпротектин, а да се осъществи ендоскопия за потвърждаване на диагнозата и намаляване на риска от забавяне на лечението. Провеждането на ендоскопия трябва да се обсъди при лекувани пациенти с постигната клинична ремисия, но задържащ се фекален калпротектин >300 µg/g^[3].

Остри инфекциозни диарии

Острите гастроентерити в детска възраст са най-често с бактериална или вирусна етиология. Липват достатъчно данни за сравнение нивото на фекален калпротектин при диария от вирусен или бактериален произход. В проучване на *Súkora J* и сътрудници, обхващащо 2383 деца с остър гастроентерит, нивото на фекален калпротектин показва по-добра диагностична корелация за доказване на диария от бактериални причинители отколкото фекален лактоферин. Не се препоръчва рутинно изследване на фекален калпротектин за доказване на бактериална чревна инфекция.

Некротизиращ ентероколит

През 2010 г. *Thuijls* и сътрудници предполагат, че фекалният калпротектин би могъл да бъде полезен диагностичен маркер за некротизиращ ентероколит (NEC). В редица

проучвания са установени концентрации над 350 µg/g при деца с клинична характеристика на некротизиращ ентероколит – перфорация на червата, кървави изпражнения, балониране на корема, представляващи признаци на увреждане на стомашно-чревния тракт. Съобщава се и за значителна връзка между стойностите на калпротектин и тежестта на NEC при недоносени деца. Фекалният калпротектин би могъл да се използва като диагностичен маркер в началото на заболяването, както и предсказващ оздравителен процес при намаляването му. Имайки предвид вариациите му у здрави новородени, буди все още противоречия неговото клинично приложение. Експертите на Европейската асоциация по детска гастроентерология, хепатология и хранене (ESPGHAN) препоръчва да се обърне внимание на измерване на фекален калпротектин като неинвазивен скрининг за риска от развитието на некротизиращ ентероколит^[3].

Функционални заболявания на храносмилателната система

Дефинират се съгласно ревизираните Римски IV критерии като рецидивиращи стомашно-чревни симптоми, които са възрастови обусловени и не се доказват структурни или биохимични отклонения. Диференциалната диагноза между функционалните заболявания като функционална коремна болка, функционален запек, синдром на раздразнено дебело черво с органични заболявания, понякога е изключително трудно поради често припокриване на симп-

томите. Въз основа на метаанализ на няколко големи клинични проучвания в Норвегия, Америка, Полша, обхващащи деца с различни функционални заболявания, експертите на ESPGHAN стигат до извода, че нивото на фекалният калпротектин при деца с функционални заболявания на храносмилателната система е сравним с нивото у здрави индивиди. Децата със синдром на раздразнено дебело черво показват малко по-високи стойности, сравнени със здрави контроли. Препоръчва се изследване на ФК като метод за разграничаване на функционалните коремни болки от органични заболявания.

Ревматологични заболявания, засягащи храносмилателна система, и публикувани до настоящия момент проучвания показват, че ФК може да се използва за оценка на субклиничното чревно възпаление при деца с ювенилен идиопатичен артрит, както и за по-сериозно заангажиране на храносмилателната система при деца с пурпура на Henoch-Schonlein. При изследване на 40 деца с пурпура на Henoch-Schonlein са регистрирани стойности на ФК >264.5 mg/g, с 93.1% чувствителност и 87.5% специфичност за ранна диагностика на чревно засягане. В голяма степен той може да бъде повлиян от приложението на нестероидни възпалителни средства при тези пациенти. Препоръчително е обсъждането на допълнителни, включително ендоскопски изследвания, само когато той остава значително повишен при многократни измервания особено при липса на явни гастроинтестинални симптоми. Необходими са по-нататъшни изследвания, за да се потвърди действителната роля на повишения ФК при тези деца^[2,3].

През последните години ролята на

фекалният калпротектин непрекъснато нараства. Представява лесен и достъпен метод за доказване на чревно възпаление, както и за проследяване ефекта от терапия при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. Необходими са допълнителни проучвания за изясняване ролята му при други заболявания в педиатричната практика. Използването му трябва винаги да се осъществява в подкрепа на добрата клинична преценка.■

книгопис:

1. Charles W. McMahon, Rajiv Chhabra, The role of fecal calprotectin in investigating digestive disorders. *J Lab Precip Med* 2018;3:19.
2. Su Jin Jeong, The role of fecal calprotectin in pediatric disease, *Korean J Pediatr* 2019;62(8):287-291.
3. Carmen Ribes Koninckx, Ester Donat, Marc A. Benninga et al., The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee, *JPGN* _ Volume 72, Number 4, April 2021.
4. Feng Li, Jingqiu Ma, Shanshan Geng, Junli Wang, Jinrong Liu, Jie Zhang, Xiaoyang Sheng, Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1-18 Months, *journal.pone.0119574* March 5, 2015.
5. F Campeotto, M J Butel, N Kalach, S Derriex, C Aubert-Jacquin, L Barbot, C Francoal, C Dupont, N Kapel, High faecal calprotectin concentrations in newborn infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F353-F355.
6. Kaija-Leena Kolho & Henrik Allthun, Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0-18 years, *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2020, VOL. 55, NO. 9, 1024-1027.
7. Feng Li, Jingqiu Ma, Shanshan Geng, Junli Wang, Jinrong Liu, Jie Zhang, Xiaoyang Sheng, Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1-18 Months, *journal.pone.0119574* March 5, 2015.
8. F Campeotto, M J Butel, N Kalach, S Derriex, C Aubert-Jacquin, L Barbot, C Francoal, C Dupont, N Kapel, High faecal calprotectin concentrations in newborn infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F353-F355.
9. Francesco Savino, Angela De Marco, Simone Ceratto, Michael Mostert, Fecal Calprotectin During Treatment of Severe Infantile Colic With Lactobacillus reuteri DSM 17938: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *PEDIATRICS* Volume 135, Supplement 1, February 2015.
10. Gea A. Holtman, MSc Yvonne Lisman-van Leeuwen, Bouweijin J. Kollen, Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study, *Ann Fam Med* 2016;14:437-445.
11. Martina Orfei, Marco Gasparetto et al., Guidance on the interpretation of faecal calprotectin levels in children, *journal.pone.0246091* February 11, 2021.