



УДК 577.112:612

CALPROTECTIN CONTENT UNDER THE DEVELOPMENT OF CROHN'S DISEASE AND NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ КАЛЬПРОТЕКТИНУ ЗА РОЗВИТКУ ХВОРОБИ КРОНА ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

Gorelaya M./Горелая М.В.

PhD in Biological Sciences / Кандидат биологических наук

ORCID 0000-0002-1385-6751

Oles Honchar Dnipro National University

Днепро́вский национальный университет имени Олеса Гончара

Анотація. В роботі розглядається дослідження та діагностична цінність визначення і моніторингу вмісту білку кальпротектину у калових виділеннях організму людини. Використано сучасні, чутливі та специфічні методи дослідження: методи твердофазного імуноферментного аналізу; статистичні методи – для визначення достовірності отриманих результатів досліджень.

Об'єктами дослідження є: зразки стулу (калових виділень) здорових осіб та осіб з патологіями на хворобу Крона і неспецифічний виразковий коліт.

Мета роботи: дослідження вмісту кальпротектину при хронічних запальних захворюваннях кишечника, що ведуть до необоротних пошкоджень органів, призводять до небезпечних для життя хворих ускладнень та інвалідизації.

Одержані висновки та їх новизна. У роботі наведено обґрунтування і практичне значення вирішення науково-дослідної задачі – перегляду та аналізу основних літературних та експериментальних даних стосовно запальних захворювань кишечника, з'ясовано причини розвитку запальних процесів у відділах кишкового тракту, виділено основні методи діагностики на вміст фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (хворобу Крона і неспецифічний виразковий коліт).

Результати досліджень можуть бути застосовані у фундаментальній біохімії, у клінічній біохімії при діагностиці та моніторингу терапії хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту, а також інших хронічних запальних захворювань кишечника.

Ключові слова: хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, імуноферментні методи, кальпротектин.

Вступ.

Одним з основних питань сучасної медицини є хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Тим важливішим стає розроблення методів профілактики, діагностики та лікування хвороб ШКТ, що не можливо без детального дослідження молекулярних механізмів виникнення і подальшого їх перебігу. Спостерігається значне зростання уваги до хвороб групи хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК), що відбувається не безпричинно. Для прикладу, у Західній Європі та США частота виявлення неспецифічного виразкового коліту (НВК) становить 70 – 150 хворих на 100 тис населення. У Швейцарії – 5,8; у Фінляндії – 7,0; у Данії - 7,8; у Бельгії – 10,8; в Англії – 14,8. По хворобі Крона (ХК) у Західній Європі та США – 70-100; у Швейцарії – 6,0; у Росії – 3,5 випадку на 100 тис населення [1]. Вік першої маніфестації в середньому складає 29 років. Жіноча частина населення хворіє у 1,5 рази частіше, захворювання характеризується більш важким протіканням, смертність у двічі вища, ніж у чоловічої статі. Нажаль, в Україні статистика



щодо поширеності цих захворювань ще досі не підрахована.

Слід також відмітити суттєве омолодження цих захворювань. Так у 30% хворих перша маніфестація відмічається у віці до 18 років. В дитячому та підлітковому віці ХЗЗК мають особливості характеру протікання, вони впливають на ріст і статеве дозрівання хворого, значно змінюють якість життя, призводячи до психологічних та соціальних складностей.

Неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона є найбільш тяжкими і поширеними виявами хронічних захворювань кишечника, в основі яких, насамперед, лежить хронічне запалення слизової оболонки кишки.

Мета роботи: дослідження вмісту кальпротектину при хронічних запальних захворюваннях кишечника (ХЗЗК), що ведуть до необоротних пошкоджень органів, нерідко призводячи до небезпечних для життя хворих ускладнень та інвалідизації.

Завдання даної роботи - переглянути та проаналізувати основні теоретичні та експериментальні дані стосовно запальних захворювань кишечника, з'ясувати причини розвитку запальних процесів у відділах кишкового тракту, виділити основні методи діагностики на вміст фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника.

Неспецифічний виразковий коліт

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) - це передусім запальне захворювання товстої кишки хронічного типу, що характеризується появою виразкових утворень на слизовій оболонці кишки (рис. 1). Найчастіше НВК локалізується у нижніх відділах товстого кишечника, а саме у прямій та сигмоподібній кишці. Відмічається можливість поширення запалення на вище розташовані відділи, іноді з ураженням повздовж повністю.



Рисунок 1. Виразкові утворення на слизовій оболонці прямої кишки [1].

Ю.В. Балтайтис і співавтори, (1996); Г.А. Григор'єва, (1996) склали класифікацію за декількома параметрами [4].

- I. Перебіг: блискавичний, гострий, хронічний, рецидивний, безперервно рецидивний.
- II. Ступінь тяжкості: легкий, середньої тяжкості, тяжкий.



III. Поширеність ураження: тотальний коліт з ретроградним ілеїтом або без нього, лівобічний коліт, дистальний коліт (проктосигмоїдит, проктит).

IV. Активність запалення (за даними ендоскопії): виражена, помірна, мінімальна.

V. Наявність ускладнень: системні, місцеві.

Хвороба Крона

Хвороба Крона (термінальний ілеїт) (ХК) – це запальне захворювання шлунково-кишкового тракту хронічного типу, яке найчастіше вражає кінцевий відділ тонкого кишечника та тонку (рис. 2) і сліпу кишку товстого кишечника. Також можлива локалізація ХК і в інших відділах ШКТ, а саме: ротова порожнина, стравохід, пряма кишка, анальний отвір тощо [2, 3, 4].



Рисунок 2. Дванадцятипала кишка за протікання хвороби Крона [1].

Вперше, хворобу Крона, як дискретну нозологічну одиницю, описали американські вчені В. Chohn та співавтори у 1932 р., хоча поодинокі випадки подібного захворювання були описані ще у XVIII і XIX ст.

А.Р. Златкіна та А.В. Фролівік у 1985 розробили таку класифікацію [5]:

I. Поширеність патологічного процесу: регіональний ентерит, гранульоматозний коліт, термінальний ілеїт, позакишкова локалізація.

II. Стадія: початкові вияви, виражена клінічна картина, ускладнення.

III. Клінічний перебіг: гострий, хронічний, рецидивний.

IV. Фаза перебігу: загострення, затухання загострення, ремісія.

V. Тяжкість перебігу: легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

Клінічна картина така, що визначається різноманітним спектром виявів характеру локалізації та гостротою розвитку патології. Частіше за все, ознаки в часовій точці маніфестації мають стертий, недискретний характер, за цією причиною даний період часто виділяють як латентний. Тривалість від 2-ох до 5-ти років, та іноді, довше.

З основних, виділяють такі симптоматичні прояви НВК та ХК, як періодична діарея – надмірно гідратовані випорожнення, часті позиви до дефекації (6 і більше випорожнень на добу). При ураженні кінцевого відділу тонкого та товстого кишечника трапляються домішки кровоносної тканини в калі. Болі в області черевної порожнини носять хронічний або переймоподібний



характер. Іноді локалізуються в нижній ділянці черевної порожнини або в правому боці; також можуть рівномірно “розтікатися” по животу. Зазвичай у період загостреної стадії хвороби температура тіла може триматися на рівні 38 – 39 °С. Спостерігається зниження маси тіла, втрата апетиту, загальна слабкість, сухість у роті, постійна спрага [6]. Розвиток НВК і ХК передбачає синусоїдальний характер протікання, тобто з ремісіями і періодами загострення.

Не можна залишити без уваги й той факт, що НВК і ХК достатньо часто супроводжуються і позакишковими виявами, які також можуть передувати появі симптоматичної картини вищезазначених хвороб [7, 8]. Такі поза кишкові вияви частіше зустрічаються у представників старшого віку, ніж юнацького [9, 10, 11].

Серед транскишкових проявів, як основні, виділяють: а) ураження шкіри (найчастішими шкірними виявами є вузлова еритема, гангренозна піодермія, пустульозний дерматоз); б) ураження порожнини рота (афтозний стоматит, виразки і тріщини в ділянці губ); в) ураження суглобів: артрити, сакроілеїт, анкілозуючий спондиліт; г) захворювання очей трапляються в 4—5 % випадків (іридоцикліти, увеїти, склерити, епісклерити); д) ураження печінки можна розглядати як ускладнення основного захворювання та його медикаментозної терапії (жировий гепатоз, хронічний гепатит з переходом у цироз, склерозуючий холангіт, жовчнокам'яна хвороба) [12, 13]; е) ураження нирок включає гострий гломерулонефрит, сечокам'яну хворобу, амілоїдоз.

Транскишкові прояви НВК і ХК пояснюють аутоімунізаційними процесами, що спричинює такі ознаки імунного запалення.

Наступною вагомою складовою розвитку патологічного процесу виділяють частоту ускладнень, що спричинені запізнілим встановленням діагнозу та лікуванням.

Серед проявів патологічного процесу виділяють такі: а) перфорація стінки кишки з розвитком перитоніту; б) розвиток рубцевої тканини, що призводить до кишкової непрохідності; в) виразки, які призводять до кровотечі; г) токсичний мегаколон; д) нориці.

Зростають ризики злоякісних проліфераційних процесів при тривалості ХК і НВК близько 10 років і більше [14, 15]. По собі НВК та ХК, при довгочасному протіканні, залишають характерні сліди, такі як атрофії слизистої кишки, зниження всмоктувальної здатності [16, 17].

Етіологія, механізми формування реакції запалення кишечника, що призводять до порушення функціонування органу, а також захисних сил організму при НВК і ХК, остаточно не з'ясовані.

Відмічають як основні, такі фактори ризику ХЗЗК:

- Спадковий (відстежено підвищену частоту в однойцевих близнюків, рідних братів; в цьому випадку у 17% випадків, хворі мають родичів з цим захворюванням);
- Мікробний (роль цього фактору не підтверджено остаточно, проте результати окремих дослідницьких груп доводять вірогідність інфікування);
- Порушення проникності кишкового бар'єру;



- Фактори навколишнього середовища;
- Шкідливі звички (однак відмічають, що при курінні НВК загрожує менше; стосовно ХК, ситуація оборотна; вживання продуктів швидкого харчування також призводить до зростання ризику виникнення ХЗЗК);
- Порушення механізмів імунізації (системне ураження органів при ХЗЗК викликає небезпідставні припущення щодо аутоімунної природи захворювання; ускладнена регуляція місцевої імунної відповіді лежить в причинному центрі розвитку запальної реакції відділів кишечника).

Отже, можна зробити висновок, що генетичні фактори, аутоімунізація, екзогенний вплив за наявності низки ендогенних призводять до утворення хронічних запалень слизової оболонки кишечника [18, 19, 20].

Вміст фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

В Україні для визначення активності запалення ХЗЗК до сих пір широко застосовували дослідження крові на наявність С-реактивного білку (С-РБ) [22, 23]. С-РБ вважався найбільш чутливим та специфічним клініко-лабораторним індикатором запалення і некрозу. Однак головним недоліком цього методу є те, що рівень С-РБ вказує лише на наявність запального процесу, але не на його локалізацію. Високі концентрації С-РБ можуть спостерігатися не тільки при ХЗЗК, але і при вірусних та бактеріальних інфекціях, системних ревматичних захворюваннях, наявності в організмі новоутворень, а також при багатьох інших патологіях, не пов'язаних травним каналом [24, 26]. Окрім того, підвищення рівня С-РБ корелює зі ступенем вираженості запального процесу тільки при ХК, тоді як при НВК подібна тенденція не спостерігається [27].

Аналогічна ситуація і з використанням показників швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в якості маркера запалення. Вказуючи на наявність запалення, прискорена ШОЕ не дає інформації про його джерела. Окрім того, прискорена ШОЕ спостерігається при ряді інших запальних захворювань, які не пов'язані з травним каналом, що, в свою чергу, також не дозволяє вважати цей показник специфічним маркером для ХЗЗК [24, 26].

Останнім часом в діагностиці ХЗЗК стало популярним визначення активності запалення на підставі таких клінічних індексів, як Best (або CDAI) [28] і Truelove [27]. Що ґрунтуються, головним чином, на клінічних ознаках захворювання, вони далеко не завжди відповідають реальності, не дозволяючи, таким чином, об'єктивно оцінити якісні та кількісні характеристики запалення кишечника [28, 29]. У зв'язку з цим актуальною є розробка діагностичних методів, що дозволяють в найкоротші терміни оцінити стан кишечника, що характеризуються простотою виконання, мінімальною інвазивністю або її повною відсутністю. До таких методів відноситься визначення запальних маркерів у калі пацієнта. Одним з таких маркерів вважається фекальний кальпротектин (ФК) [30]. В економічно розвинених країнах Європи рівень фекального кальпротектину є визначальним в оцінці активності запалення при ХЗЗК [28, 26].

Кальпротектин - протеїн, що міститься в нейтрофільних гранулоцитах, моноцитах і макрофагах, має стійкість до метаболічного розпаду і, завдяки



вмісту в ньому кальцію, - до високої температури, дії протеолітичних ферментів [16]. Кальпротектин грає в основному захисну роль, відомо, що його концентрація в калі корелює з інтенсивністю нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки кишечника [28, 31].

Кальпротектин, також відомий як MRP8/14 та S100A8/A9, є кальційзв'язуючим білком із сімейства білків S-100, який було вперше виділено з лейкоцитів крові [21]. Це олігомер із двох легких (11 кДа) і одної важкої (13 кДа) субодиниці із загальною молекулярною масою приблизно 36,5 кДа [22–24]. Гени субодиниць кальпротектину відомі, як S100A8 і S100A9, і знаходяться в хромосомі 1q21 [25]. MRP8 розглядається як активна субодиниця, тоді як MRP14 запобігає ранній деградації MRP8 [26].

На кальпротектин припадає 60% цитозольного білка в нейтрофілах і, в дещо меншій мірі, в моноцитах і макрофагах, які присутні у тілі людини, головним чином у плазмі, сечі, спинномозковій рідині, фекаліях, слині або синовіальній рідині. Кальпротектин бере участь у багатьох фізіологічних функціях, включаючи диференціювання клітин, імунну регуляцію, онкогенез, апоптоз та запалення [28, 29]. Кальпротектин відіграє важливу роль під час запалення і вважається позитивним гострофазним білком. Цей пептид впливає на фагоцитоз нейтрофілів (наприклад, CD35, CD66b, CD18, CD11b), сприяє хемотаксису та приймає участь у вродженій імунній відповіді, як білок молекулярної структури, пов'язаної з пошкодженням тканин.

Кілька патологічних станів можуть спричинити інфекцію або запалення слизової оболонки кишечника, що призводить до збільшення проникності слизової оболонки. Це призводить до посиленої міграції гранулоцитів та моноцитів за хемотаксичними речовинами у кишечнику. Крім того, бактеріальні компоненти, отримані з просвіту кишечника, діють як стимулятори для вивільнення медіаторів, таких як кальпротектин, з гранулоцитів та моноцитів, і тому кількість кальпротектину збільшується у фекаліях. Таким чином, наявність кальпротектину в фекаліях є наслідком міграції нейтрофілів у шлунково-кишкову тканину в результаті інфекції або запального процесу.

Кальпротектин у фекаліях надзвичайно стійкий до деградації кишковими секретами підшлункової залози та кишковими протеазами, а також до деградації бактерій як *in vitro*, так і *in vivo*. Його однорідний розподіл у виділеннях та стабільність у калі до тижня при кімнатній температурі сприяє його придатності на роль фекального біомаркера, що дозволяє транспортувати зразки калу в лабораторію для аналізу. Той факт, що фекалії безпосередньо контактують зі слизовою, сприяє виявленню запальних станів кишечника шляхом вимірювання фекальних маркерів набагато точніше, ніж біомаркери, які були виміряні в сироватці крові. Тому, завдяки своїй специфічності щодо запалення шлунково-кишкового тракту, діагностична цінність визначення кальпротектину у фекаліях перевершує визначення кальпротектину у сироватці крові.

Виділений із фекалій кальпротектин визначали за допомогою стандартних методик імуноферментного аналізу (ІФА). Численні дослідження показали, що



концентрація кальпротектину у фекаліях демонструє позитивну кореляцію із перебігом хвороби на запалення кишечника.

Визначення вмісту кальпротектину у фекаліях є корисним для визначення причин шлунково-кишкових симптомів, коли важко розрізнити органічні та функціональні причини за симптомами або клінічним обстеженням. Він застосовується на практиці для диференціації запальних захворювань кишечника від синдрому подразненого кишечника (СПК), де ознаки та симптоми дуже схожі, але патологія інша. ХЗЗК - це органічне захворювання через запалення кишкової стінки, тоді як СПК має функціональну патологію через порушення моторики кишечника. Додатковою корисністю фекального кальпротектину є те, що зміни його рівнів є хорошим показником загоєння слизової оболонки або рецидиву запалення. Тому фекальний кальпротектин можна використовувати для моніторингу пацієнтів із ХЗЗК та виявлення пацієнтів із ризиком рецидивів.

У хворих на НВК рівень фекального кальпротектину перевищував аналогічний показник контрольної групи: від $(69,78 \pm 8,23)$ мкг / г до $(110,4 \pm 5)$ мкг / г у порівнянні з $(13,72 \pm 2,02)$ мкг / г ($p < 0,05$). Аналіз взаємозв'язку рівня фекального кальпротектину і ступеня тяжкості захворювання (рис. 3) показав наявність прямої залежності у хворих із середнім і важким ступенем захворювання ($p < 0,001$). Що стосується легкої ступені тяжкості, то тут залежність носила лише характер тенденції ($p > 0,05$).

При оцінці залежності рівня фекального кальпротектину у хворих з ХЗЗК від ендоскопічної активності запалення (рис. 4) між цими показниками виявлено тісну кореляцію ($r = 0,48$, інтервал довіри $0,33-0,65$; $p < 0,05$).

Показник фекального кальпротектину при цій патології перевищував показник здорових пацієнтів: від $(61,72 \pm 6,65)$ мкг / г до $(107,3 \pm 5)$ мкг / г в порівнянні з $(13,72 \pm 2,02)$ мкг / г ($P < 0,05$).

Максимальних значень рівень фекального кальпротектину досягав у хворих, що мають важку ступінь протікання захворювання, мінімальний - у хворих з легким ступенем перебігу (рис. 5). Кореляція між ендоскопічною та морфологічною оцінкою ступеня кишкового запалення і концентрацією фекального кальпротектину у хворих ХВЗК була тісною ($r = 0,65$, довірчий інтервал - $0,48-0,75$; $p < 0,05$).

При порівнянні показників фекального кальпротектину у пацієнтів з ХЗЗК, які перебувають в стадії загострення і стадії ремісії, було виявлено, що концентрація фекального кальпротектину у хворих в активній стадії захворювання була істотно вище аналогічного показника хворих, які перебувають в стадії ремісії ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлено тісну кореляційну залежність між активністю ХЗЗК і концентрацією фекального кальпротектину ($p < 0,05$).

Вміст фекального кальпротектину у хворих на НВК і ХК достовірно перевищує цей показник у осіб без запальних захворювань товстої кишки ($p < 0,05$).

Рівень фекального кальпротектину як у хворих на НВК, так і у хворих ХК тісно корелює з фазою захворювання і активністю запалення, встановленою



згідно з ендоскопічними і гістологічним критеріями ($r = 0,65$).

При аналізі рівня фекального кальпротектину в групі хворих ЖК спостерігали подібну картину. Концентрація фекального кальпротектину може бути достовірним критерієм для диференціальної діагностики функціональних і запальних захворювань товстої кишки.

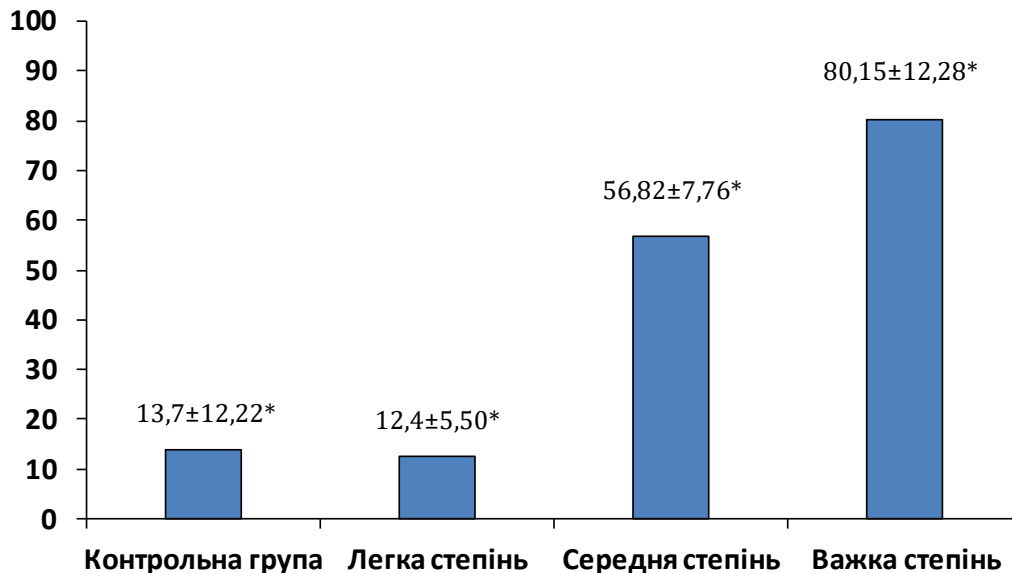


Рисунок 3. Концентрація фекального кальпротектину (мкг/г) у хворих на неспецифічний виразковий коліт у залежності від ступеня тяжкості захворювання [авторські дані].

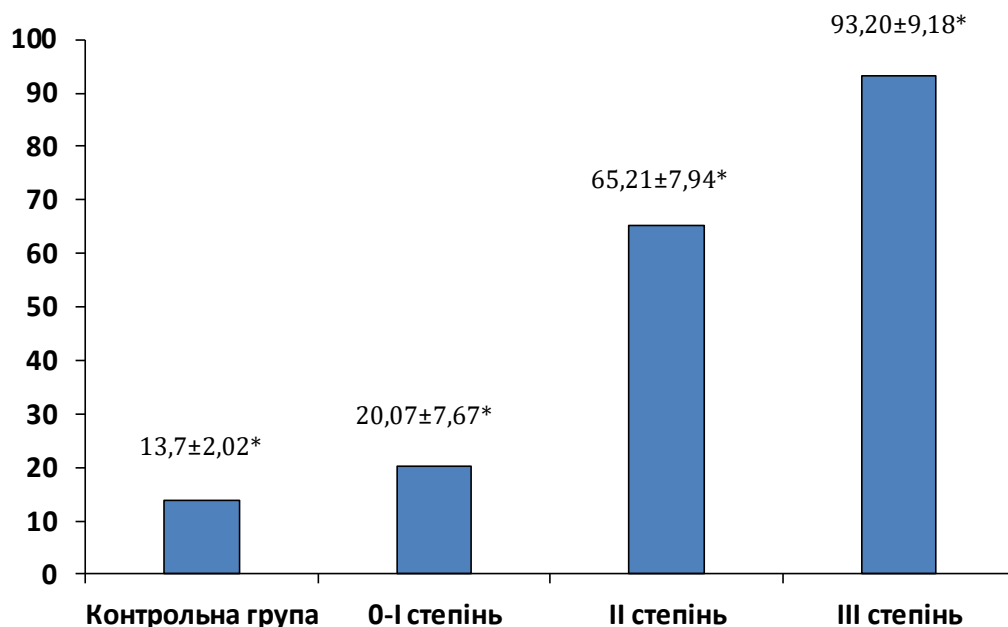


Рисунок 4. Концентрація фекального кальпротектину (мкг/г) у хворих на неспецифічний виразковий коліт у залежності від ендоскопічної активності [авторські дані].

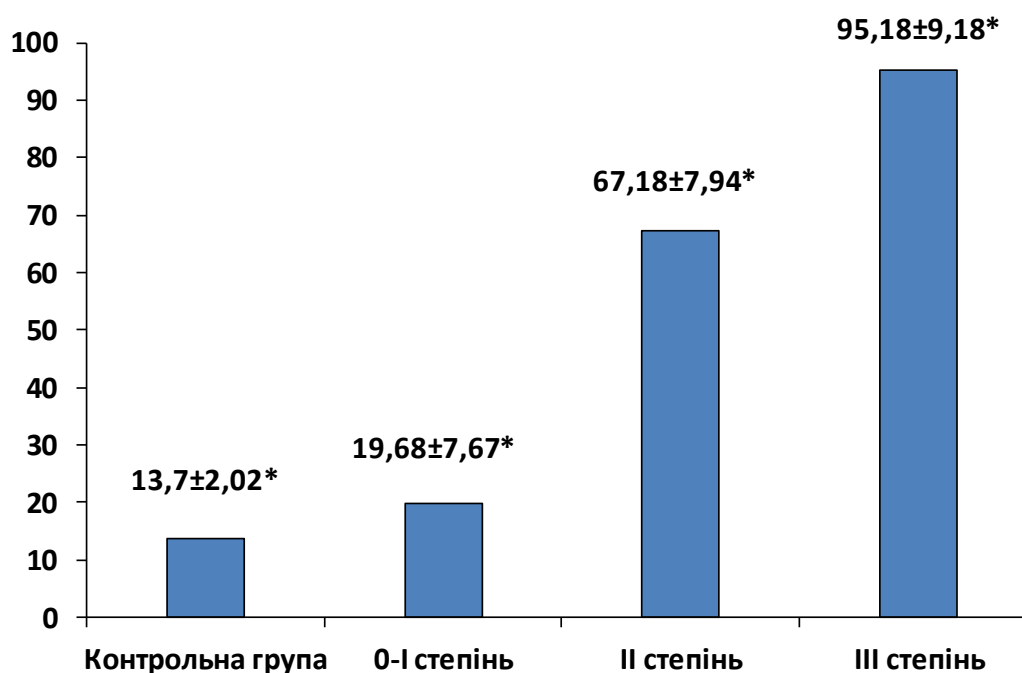


Рисунок 5. Концентрація фекального кальпротектину (мкг/г) у хворих на хворобу Крона у залежності від ендоскопічної активності [авторські дані].

Заклучення та висновки.

Таким чином, в результаті досліджень було переглянуто та проаналізовано основні теоретичні та експериментальні дані стосовно запальних захворювань кишечника. З'ясовано основні причини розвитку запальних процесів у відділах кишкового тракту. Виділено основні методи діагностики та лікування неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона. Розглянуто роль фекального кальпротектину у діагностиці хворих на хронічні запальні захворювання кишечника. З'ясовано характер залежності вмісту кальпротектину у калових виділеннях від ступеня тяжкості захворювань та ендоскопічної активності. Виявлено тісну кореляційну залежність між активністю ХЗЗК і концентрацією фекального кальпротектину ($p < 0,05$).

Визначення концентрації фекального кальпротектину може бути достовірним критерієм для диференціальної діагностики функціональних і запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Загалом, використання фекальних біомаркерів для скринінга органічних змін кишечника зменшує потребу у проведенні інвазивних ендоскопічних процедур, а отже є більш привабливим та епідемічно безпечним методом дослідження.

Література.

1. Тернуцак Т.М., Чопей К.І., Чопей І.В. Позакишкові прояви запальних захворювань кишки // Сімейна медицина.- 2011.- № 4.- С. 137-139.
2. Hori H., Ikeuchi H., Nakano H. Gastroduodenitis associated with ulcerative colitis // G. Gastroenterol.- 2008.- Vol. 43, N 3.- P. 193-201.
3. Крилова О.О., Аксьонов І.Г., Кошарний В.Ф. Стан слизової оболонки кишок у хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона та зміни його в результаті лікування із застосуванням автоцитокінів // Шпитальна



хірургія.- 2005.- № 13.- С. 72-75.

4. Сімонова О.В., Бойко Т.Й. Сучасні аспекти ендоскопічної діагностики неспецифічного виразкового коліту // Практична медицина- 2008.- Т. 14, № 6.- С. 115-123.

5. Захараш М.П., Лукашевич І.В., Дорожкіна Р.С. та ін. Диференційна діагностика абдомінального туберкульозу та хворо' би Крона // Клінічна хірургія.- 2011.- № 3.- С. 63-68.

6. Сімонова Е.В., Бойко Т.И. Эндоскопическая диагностика болезни Крона // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії- 2011.- Т. 15, № 3.- С. 18-24.

7. Чопей К.І., Тернушак Т.М., Чопей І.В. Ризик розвитку коморбідних захворювань внутрішніх органів у хворих із неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона (огляд) // Сімейна медицина.- 2011.- № 3.- С. 57-58.

8. Сімонова О.В., Бойко Т.Й. Сучасні аспекти ендоскопічної діагностики неспецифічного виразкового коліту // Практична медицина- 2008.- Т. 14, № 6.- С. 115-123.

9. Звягінцева Т.Д., Гриднєва С.В. Сучасні підходи до діагностики хронічних захворювань кишечника // Укр. терапевт. журн.- 2005.- № 2.- С. 44-48.

10. Nikolaus S., Shreiber S. Diagnostic of inflammatory bowel disease// Gastroenterol- 2007.- Vol. 135 (5)- P. 1670-1689.

11. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. et al. Normalization of faecal calprotectin: A predictor of healing in patients with inflammatory bowel disease // Scand. University Press.- 2004.- N 9.- P. 1017-1020.

12. Carroccio A., Jacono G., Cottone M. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: A prospective study in adults and children // Clin Chemistry.- 2003.- N 49.- P. 861-867.

13. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника //Днепропетровская государственная медицинская академия. Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 44 – 47.

14. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. / Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H.W., Kaplan G.G. // Gastroenterology. 2012; 142: 4654.

15. Кияк Ю.Г. Вибрані питання гастроентерології для сімейних лікарів. — Львів : Априорі, 2011. - С. 207-213. - 500 прим. - ISBN 978-966-2154-35-1.

16. Faecal Calprotectin WPN Ganga W Pathirana,1 SA Paul Chubb,1,2 Melissa J Gillett, Samuel D Vasikaran1 Clin Biochem Rev. 2018 Aug; 39(3): 77–90. PMID: PMC6370282 PMID: 30828114

17. Dhas DBB, Bhat BV, Gane DB. Role of calprotectin in infection and inflammation. Curr Pediatr Res. 2012;16:83–94. [Google Scholar]

18. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. Ann Clin



Biochem. 2013;50:53–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:53–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Burri E, Beglinger C. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:197–210. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Ye L, Cheng W, Chen BQ, Lan X, Wang SD, Wu XC, et al. Levels of Faecal Calprotectin and Magnetic Resonance Enterocolonography Correlate with Severity of Small Bowel Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2017;7:1970. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Sarsu SB, Erbagci AB, Ulusal H, Karakus SC, Bulbul ÖG. The Place of Calprotectin, Lactoferrin, and High-Mobility Group Box 1 Protein on Diagnosis of Acute Appendicitis with Children. *Indian J Surg*. 2017;79:131–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, Ruiz-Cerulla A, Van Kemseke C, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49:991–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Xie T, Zhao C, Ding C, Zhang T, Dai X, Lv T, et al. Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study. *Dig Liver Dis*. 2017;49:984–90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Ristimäki A, Mustonen H, Färkkilä M. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62:3123–130. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Kittanakom S, Shajib MS, Garvie K, Turner J, Brooks D, Odeh S, et al. Comparison of fecal calprotectin methods for predicting relapse of pediatric inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017 1450970. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Moniuszko A, Głuszek S, Rydzewska G. Rapid fecal calprotectin test for prediction of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease: a prospective cohort study. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127:312–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Whitehead SJ, Ford C, Gama RM, Ali A, McKaig B, Waldron JL, et al. Effect of faecal calprotectin assay variability on the management of inflammatory bowel disease and potential role of faecal S100A12. *J Clin Pathol*. 2017;70:1049–56. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

29. Oyaert M, Boel A, Jacobs J, Van den Bremt S, De Sloovere M, Vanpoucke H, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1564–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheenen PF. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA



results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1742–1749.e2. [PubMed] [Google Scholar]

31. Vázquez Morón JM, Pallarés Manrique H, Machancoses FH, Ramos Lora M, Ruiz Frutos C. Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in Crohn's disease with fecal calprotectin. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109:130–6. [PubMed] [Google Scholar]

32. Mahsa Mahdipoura, Afshin Shafaghil, Fariborz Mansour-Ghanaei, Amineh Hojatic, Farahnaz Joukarc, Sara Mavaddatia Fecal calprotectin role in diagnosis of ulcerative colitis and treatment follow-up, *Journal of Coloproctology* (2019) Vol. 39. Issue 2. pages 115-120 (April - June 2019) [<https://jcol.elsevier.es/en-fecal-calprotectin-role-in-diagnosis-articulo-S223793631830532X>]

33. Eun Young Paek, Dae Yong Yi, Ben Kang & Byung-Ho Choe, Fecal calprotectin as a marker of gastrointestinal involvement in pediatric Henoch–Schönlein purpura patients: a retrospective analysis, *BMC Pediatrics* Published: 08 August 2020, *BMC Pediatrics* volume 20, Article number: 374 (2020) [<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02263-x>]

References.

1. Ternushchak, T, Chohey, K, Chohey, I 2011, Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease, *Family Medicine*, no. 4, pp. 137-139.

2. Hori, H, Ikeuchi, H, Nakano, H 2008, Gastroduodenitis associated with ulcerative colitis, *G. Gastroenterol*, vol. 43, no. 3, pp. 193-201.

3. Krylova, O, Aksonov, I, Kosharny, V 2005, The condition of the intestinal mucosa in patients with nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease and its changes as a result of treatment with autocytoines, *Hospital Surgery*, no. 13, pp. 72-75.

4. Simonova, O, Boyko, T 2008, Modern aspects of endoscopic diagnosis of nonspecific ulcerative colitis, *Practical Medicine*, vol. 14, no. 6, pp. 115-123.

5. Zakharash, M, Lukashovich, I, Dorozhkina, R 2011, Differential diagnosis of abdominal tuberculosis and Crohn's disease, *Clinical surgery*, no. 3, pp. 63-68.

6. Simonova, E, Boyko, T 2011, Endoscopic diagnosis of Crohn's disease, *Ukr. magazine minimally invasive and endoscopic surgery*, vol. 15, no. 3, pp. 18-24.

7. Chohey, K, Ternushchak, T, Chohey, I 2011, The risk of developing comorbid diseases of the internal organs in patients with nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease (review), *Family Medicine*, no. 3, pp. 57-58.

8. Simonova, O, Boyko, T 2008 Modern aspects of endoscopic diagnosis of nonspecific ulcerative colitis, *Practical Medicine*, vol. 14, no. 6, pp. 115-123.

9. Zvyagintseva, T, Gridneva, S 2005, Modern approaches to the diagnosis of chronic intestinal diseases, *Ukr. therapist. Journal*, no. 2, pp.44-48.

10. Nikolaus, S, Shreiber, S 2007, Diagnostic of inflammatory bowel disease, *Gastroenterol*, vol. 135 (5), pp. 1670-1689.

11. Roseth, A, Aadland, E, Grzyb, K 2004, Normalization of faecal calprotectin: A predictor of healing in patients with inflammatory bowel disease, *Scand. University Press*, no. 9, pp.1017-1020.

12. Carroccio, A, Jacono, G, Cottone, M 2003, Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: A prospective study in adults and children, *Clin Chemistry*, no. 49. pp. 861-867.

13. Stepanov, Y, Fedorova, N 2010, The content of fecal calprotectin in patients with chronic inflammatory bowel disease, *Dnepropetrovsk State Medical Academy Modern gastroenterology*, no. 2, pp. 44 - 47.

14. Molodecky, N, Soon, I, Rabi, D 2012, Increasing incidence and prevalence of



- inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review, *Gastroenterology*, 142, 4654.
15. Kiyak, Yu 2011, Selected questions of gastroenterology for family doctors, Lviv, Apriori, pp. 207-213. ISBN 978-966-2154-35-1.
 16. Pathirana, G, Chubb, P, Gillett, M 2018, Faecal Calprotectin WPN, *Clin Biochem Rev*, Aug, 39(3), pp. 77–90. PMID: PMC6370282 PMID: 30828114
 17. Dhas, D, Bhat, B, Gane, D 2012, Role of calprotectin in infection and inflammation, *Curr Pediatr Res*, no. 16, p. 83–94. [Google Scholar]
 18. Whitehead, S, French, J, Brookes, M, Ford, C, Gama, R 2013, Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits, *Ann Clin Biochem*, no. 50, pp. 53–61. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Bjarnason, I 2017, The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, no. 13, pp. 53–56. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 20. Burri, E, Beglinger, C 2014, The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, no. 8, pp. 197–210. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Ye, L, Cheng, W, Chen, B, Lan, X, Wang, S, Wu, X, et al. 2017, Levels of Faecal Calprotectin and Magnetic Resonance Enterocolonography Correlate with Severity of Small Bowel Crohn's Disease, A Retrospective Cohort Study, *Sci Rep*, no. 7, p.1970. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 22. Sarsu, S, Erbagci, A, Ulusal, H, Karakus, S 2017, The Place of Calprotectin, Lactoferrin, and High-Mobility Group Box 1 Protein on Diagnosis of Acute Appendicitis with Children, *Indian J Surg*, no. 79, pp. 131–136. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 23. Bello, C, Roseth, A, Guardiola, J, Reenaers, C, Ruiz-Cerulla, A, Van Kemseke, C 2017, Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients, *Dig Liver Dis*, no. 49, pp. 991–996. [PubMed] [Google Scholar]
 24. Xie ,T, Zhao, C, Ding, C, Zhang, T, Dai, X, Lv, T 2017 Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study, *Dig Liver Dis*, no. 49, pp. 984–990. [PubMed] [Google Scholar]
 25. Puolanne, A, Kolho, K, Alfthan, H, Ristimäki, A, Mustonen, H, Färkkilä, M 2017 Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease, *Dig Dis Sci*, no. 62, pp. 3123–3130. [PubMed] [Google Scholar]
 26. Kittanakom, S, Shajib, M, Garvie, K, Turner, J, Brooks, D, Odeh, S 2017 Comparison of fecal calprotectin methods for predicting relapse of pediatric inflammatory bowel disease, *Can J Gastroenterol Hepatol*, 1450970. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 27. Moniuszko, A, Głuszek, S, Rydzewska, G 2017 Rapid fecal calprotectin test for prediction of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease: a prospective cohort study, *Pol Arch Intern Med*, no. 127, pp. 312–318. [PubMed] [Google Scholar]
 28. Whitehead, S, Ford, C, Gama, R, Ali, A, McKaig, B, Waldron, J 2017 Effect of faecal calprotectin assay variability on the management of inflammatory bowel disease and potential role of faecal S100A12, *J Clin Pathol*, no. 70, pp. 1049–1056. [PubMed] [Google Scholar]
 29. Oyaert, M, Boel, A, Jacobs, J, Van den Bremt, S, De Sloovere, M, Vanpoucke, H 2018 Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease, *Clin Chem Lab Med*, no. 55, pp. 1564–1573. [PubMed] [Google Scholar]
 30. Heida, A, Knol, M, Kobold, A, Bootsman, J, Dijkstra, G, van Rheenen, P 2019 Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity, *Clin Gastroenterol Hepatol*, no. 15, pp. 1742–1749.e2. [PubMed] [Google Scholar]
 31. Vázquez Morón, J, Pallarés Manrique, H, Machancoses, F, Ramos Lora, M 2017 Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in Crohn's disease with fecal calprotectin, *Rev Esp Enferm Dig* no. 109, pp. 130–136. [PubMed] [Google Scholar]



32. Mahdipoura, M, Shafaghlib, A, Mansour-Ghanaeia, F 2019 Fecal calprotectin role in diagnosis of ulcerative colitis and treatment follow-up, *Journal of Coloproctology*, vol. 39, is. 2, pp. 115-120. (April - June 2019) [<https://jcol.elsevier.es/en-fecal-calprotectin-role-in-diagnosis-articulo-S223793631830532X>]

33. Paek, E, Yong Yi, D, Kang, B, Choe, B 2020 Fecal calprotectin as a marker of gastrointestinal involvement in pediatric Henoch–Schönlein purpura patients: a retrospective analysis, *BMC Pediatrics Published: 08 August 2020, BMC Pediatrics*, vol. 20, Article number: 374. [<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02263-x>]

Abstract. *The research and diagnostic value of determining and monitoring the calprotectin protein content of in the human feces are considered in the work. Modern, sensitive and specific research methods were used: methods of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay; statistical methods - to determine the reliability of the obtained research results.*

The subjects of the study are: stool samples (fecal secretions) of healthy people and people with pathologies of Crohn's disease and nonspecific ulcerative colitis.

Purpose: to study the content of calprotectin in chronic inflammatory bowel disease, leading to irreversible organs damage, also leading to life-threatening complications and disability.

Obtained conclusions and their novelty. The substantiation and practical value of the research problem decision - review and the analysis of the basic and experimental data concerning inflammatory diseases of intestines are resulted in work, the reasons of development of inflammatory processes in departments of an intestinal tract are found out, the basic methods of diagnostics and the content of fecal calprotectin in patients with chronic inflammatory intestinal diseases (Crohn's disease and nonspecific ulcerative colitis).

The results of research can be used in fundamental biochemistry, in clinical biochemistry in the diagnosis and monitoring of Crohn's disease and ulcerative colitis development, as well as other chronic inflammatory bowel diseases.

Key words: *Crohn's Disease, Nonspecific Ulcerative Colitis, Enzyme-Linked Immunosorbent Assays, Calprotectin.*

Статья отправлена: 05.05.2021 г.

© Горіла М.В.