

I. В. Гапонов<sup>1</sup>, В. Є. Кудрявцева<sup>2</sup>

## Динаміка змін фекального кальпротектину у хворих з ускладненнями дивертикулярної хвороби ободової кишки

<sup>1</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»<sup>2</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

**Мета роботи** — вивчити рівень фекального кальпротектину (ФК) у хворих з ускладненнями дивертикулярної хвороби (ДХ) ободової кишки (ОК).

**Матеріали та методи.** Обстежено 43 хворих з ДХ ОК, яких розподілили на 4 групи залежно від виду й тяжкості ускладнень: I група (11 осіб) — із товстокишковою кровотечею, II група (11) — із кровотечею з больовим синдромом, III група (10) — з явищами гострого дивертикуліту, IV група (11) — із ДХОК, ускладненою периколічними абсцесами (обмежений перитоніт) або поширеним перитонітом. Дослідження виконували у 1-шу і на 4-ту добу з моменту госпіталізації. 10 осіб склали групу порівняння. З метою кількісної оцінки ФК використовували набір реагентів «PhiCal Calprotectin (MRP 8/14) ELISA» (виробник «Immundiagnostik») для імуоферментного визначення концентрації кальпротектину в калі; дослідження виконували відповідно до рекомендацій виробника.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що рівень ФК у хворих з ДХОК суттєво збільшувався на початкових стадіях розвитку ускладнень та мав тенденцію до нормалізації при зупинці кровотечі та стиханні явищ запалення. При показнику (44,27 ± 2,58) мг/кг у контрольній групі у хворих з перитонітом ФК коливався від 569,0 до 905,0 мг/кг. Рівень ФК при ДХ ОК зростав прямо пропорційно розвитку гнійно-запальних ускладнень та погіршенню стану хворих.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про можливість використання показника ФК як маркера гнійно-запальних ускладнень і кровотечі та прогностичного фактора при ДХ ОК.

**Ключові слова:** ободова кишка, дивертикулярна хвороба, ускладнення, фекальний кальпротектин, динаміка змін.

Дивертикульоз ободової кишки (ОК) — одне з поширених захворювань кишечника, наявне у третини людей після 60 років та у 2/3 населення після 80 років [8, 9]. При дивертикулярній хворобі (ДХ) спостерігається тенденція до зростання кількості ускладнень, серед яких домінують запально-деструктивні зміни в стінці товстої кишки у вигляді гострого дивертикуліту [2, 9]. Серед інших ускладнень трапляються кровотечі, перфорації дивертикулів, внутрішні та зовнішні нориці [3, 5]. Безумовно, головне місце в діагностиці ДХ ОК та її ускладнень посідають рентгенологічні, ендоскопічні, морфологічні методи, які дають змогу визначити поширеність та оцінити ступінь активності гнійно-запального процесу, виявити розвиток ускладнень. При кровотечах з дивертикулів неоціненну допомогу надають лабораторні методи дослідження (визначення гемоглобіну, гематокриту, ШОЕ, кількості еритроцитів, тромбоцитів, зниження об'єму крові, що циркулює, та об'єму плазми, що циркулює) [4, 5]. Для лікаря-клініциста важливе питання моніторингу змін активності запалення в кишечнику з метою визначення

термінів лікування, своєчасного запобігання рецидивам захворювання, контролю ефективності призначеної терапії. У такий ситуації істотну допомогу може надати порівняльна оцінка рівнів різних маркерів у динаміці. Враховуючи необхідність ширшого використання неінвазивних методів дослідження, протягом останніх років велику увагу приділяють фекальним маркерам інтестинального запалення, які дають змогу диференціювати функціональні та органічні захворювання кишечника, контролювати ефективність лікування, прогноз перебігу та можуть бути скринінговими маркерами колоректальних захворювань [17, 18]. Фекальні маркери, серед яких найбільш досліджені кальпротектин та лактоферин, мають високу чутливість і специфічність при хворобі Крона та виразковому коліті [1, 6, 7, 10]. За специфічністю й чутливістю визначення фекальних маркерів не поступається золотому стандарту — методу оцінки фекальної екскреції лейкоцитів, мічених 111-індієм [14, 15]. Вони зберігаються без змін у фекаліях за кімнатної температури до 7 діб та застосовуються для диференційної діагностики органічних і функціональних захворювань кишечника.

Відомо, що запальні зміни стінки кишечника супроводжуються підвищеною міграцією лейкоцитів у ділянку запалення, тому кальпротектин,

Стаття надійшла до редакції 12 червня 2014 р.

Гапонов Іван Володимирович, аспірант кафедри загальної хірургії  
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9  
E-mail: ivan\_gaponov@ukr.net

визначений у калі (фекальний кальпротектин — ФК) розглядають як високоспецифічний маркер запалення [11—13].

Кальпротектин — протеїн розміром 36 кДа, який зв'язує кальцій та цинк і міститься в цитоплазмі нейтрофілів та макрофагів. Він має синоніми MRP8/14, S100A8/A9, які характеризують різні назви для гетерокомплексу кальційзалежних білків, і складає 60 % всіх цитозольних білків нейтрофілів. Біологічна функція кальпротектину полягає в регуляції процесів запалення. Визначення кальпротектину в сироватці крові, плазми, сечі використовується у трансплантології для контролю за реакцією відторгнення та ступенем запалення. Під час запалення, стресу, пошкодження він вивільняється з клітин і може бути виявлений у калових масах імуноферментним методом. Рівень ФК може бути підвищеним у разі кишкових інфекцій, новоутворень, його рівень корелює з ендоскопічною активністю запального процесу в кишечнику [16]. Тому вивчення змін ФК має велике значення для контролю за перебігом ускладнень ДХ ОК.

**Мета роботи** — вивчити рівень фекального кальпротектину у хворих з ускладненнями дивертикулярної хвороби ободової кишки.

### Матеріали та методи

Обстежено 43 хворих з ДХ ОК, яких розподілили на 4 групи залежно від виду й тяжкості ускладнення. У I групу (11 осіб) ввійшли пацієнти із товстокишковою кровотечею легкого та середнього ступеня крововтрати без попередніх виявів дивертикульозу. Визначали ступінь крововтрати: легкий (дефіцит об'єму крові, що циркулює, — 10—20 % від належного) або середній (дефіцит об'єму крові, що циркулює, — 21—30 % від належного) [4]. У хворих II групи (11 осіб) кровотеча з кишечника супроводжувалася больовим синдромом у черевній порожнині, здебільшого в її лівій половині. Пацієнти з явищами гострого дивертикуліту ввійшли до III групи (10 осіб). Наявність кровотечі та дивертикуліту була підтверджена ендоскопічними дослідженнями (сигмо- та коло-

носкопія). IV групу склали 11 осіб з ДХ ОК, ускладненою периколічними абсцесами (обмежений перитоніт) або поширеним перитонітом. Усі хворі були терміново госпіталізовані у стаціонар, групи були ідентичні за складом та віком. Дослідження виконували у 1-шу і на 4-ту добу з моменту госпіталізації. Група порівняння (10 осіб) була репрезентативною за основними якісними показниками.

Для кількісної оцінки ФК використовували набір реагентів «Fecal Calprotectin (MRP 8/14) ELISA» (виробник «Immundiagnostik») для імуноферментного визначення концентрації кальпротектину в калі; дослідження виконували відповідно до рекомендацій виробника. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Excel-2010.

### Результати та обговорення

У здорових донорів (табл. 1) рівень ФК при 95 % довірчому інтервалі (ДІ) становив 38,44—50,0 мг/кг і не виходив за рамки референтних значень, встановлених виробником тест-системи, що давало можливість їх використання для подальшого порівняльного аналізу.

ФК перевищував нормативні значення у всіх хворих під час обох досліджень. Коливання вмісту ФК в обстежених різних груп на етапах лікування подано в табл. 2.

Середні значення ФК під час першого дослідження були найбільшими у IV групі —  $M_e = 724,0$  мг/кг (інтерквартильний розмах 569,0—905,0 мг/кг), найменшими — у I групі —  $M_e = 109,2$  мг/кг (інтерквартильний розмах 102,1—116,3 мг/кг). Достовірно зменшився середній рівень вмісту ФК ( $p < 0,05$ ) у всіх групах під час другого дослідження порівняно з першим (ФК  $M_e = 81,4$  і  $109,2$  мг/кг у I групі,  $178,4$  і  $254,0$  мг/кг у II групі,  $188,2$  і  $254,0$  мг/кг у загальної кількості обстежених відповідно), що свідчить про ефективність вибраного підходу лікування в цих групах пацієнтів. Порівняно з групою контролю у всіх досліджених групах окремо та в цілому спостерігалися статистично значущі розбіжності ( $p < 0,05$ ) за показниками ФК.

Аналіз відмінності показників ФК за статтю в різних групах пацієнтів наведено в табл. 3. У більшості хворих не виявлено достовірних розбіжностей за статтю ( $p > 0,05$ ). Винятком стали значення ФК у всіх дослідженнях, де показники в чоловіків перевищували показники в жінок ( $p = 0,004$  і  $p = 0,007$  під час першого і другого дослідження відповідно).

Аналіз даних табл. 2 і 3 свідчить про певні закономірності в перебігу ускладнень ДХ ОК. Так, зростан-

Таблиця 1

**Показники ФК у пацієнтів контрольної групи (n = 10)**

Показник	ФК, мг/кг
Ліміт	23,3 — 50,0
$M \pm m$	$44,27 \pm 2,58$
SD	8,16
95 % ДІ	38,44 — 50,0
$C_v$ , %	18,42
Норма	Менше 50

Таблиця 2

## Кількісний вміст (медіана та інтерквартильний розмах 25—75 %) ФК у пацієнтів на етапах лікування

Група спостереження	ФК, мг/кг
I група (n = 11)	
1-ше дослідження	109,2 (102,1—116,3)
2-ге дослідження	81,4 (78,9—84,3)
p	0,008
II група (n = 11)	
1-ше дослідження	254,0 (245,4—269,4)
2-ге дослідження	178,4 (173,2—185,4)
p	0,008
III група (n = 10)	
1-ше дослідження	389,1 (321,1—431,0)
2-ге дослідження	240,0 (225,0—259,0)
p	0,018
IV група (n = 11)	
1-ше дослідження	724,0 (569,0—905,0)
2-ге дослідження	572,0 (511,0—650,0)
p	0,015
Загалом (n = 43)	
1-ше дослідження	254,0 (104,3—425,0)
2-ге дослідження	188,2 (102,1—306,1)
p	0,000003
Контроль (здорові) (n = 10) p*	47,3 (42,4—49,4)
	$p_{к-I} = 0,000006$
	$p_{к-II} = 0,000006$
	$p_{к-III} = 0,000011$
	$p_{рк-IV} = 0,000006$
	$p_{к-ос} < 0,001$

Примітка. p — достовірність відмінностей між показниками в динаміці за критерієм Вілкоксона; p\* — достовірність відмінностей між групами та контролем за критерієм Манна — Уїтні.

ня рівня ФК у хворих II групи порівняно з пацієнтами I групи зумовлено, на наш погляд, наявністю запального процесу в дивертикулах ОК, що підтверджувалося клінічними виявами (біль протягом тривалого часу до госпіталізації, ознаки кровотечі за 12–48 год перед госпіталізацією) і даними ендоскопії (гіперемія та набряк слизової оболонки навколо дивертикулів). Поліпшення загального стану хворих після зупинки кровотечі та зменшення больового синдрому супроводжувалося зниженням показника ФК під час повторного обстеження.

У хворих із дивертикулітом (III група) середній рівень ФК достовірно відрізнявся від показників ФК у контрольній, I та II групах. Зростання показника ФК у цих хворих, вірогідно, зумовлено наявністю в черевній порожнині значних за розмірами запальних інфільтратів, які виявлялися при пальпації живота та клінічно (гіпертермія, біль, розлади акту дефекації, напруга м'язів, здебільшого в

лівій половині черева, без позитивних симптомів подразнення очеревини). У цих хворих зіставлення клінічних виявів та показників ФК свідчило про важчий перебіг ДХ ОК та вимагало проведення тривалої антибактеріальної та дезінтоксикаційної терапії. Аналогічно, на наш погляд, слід розцінювати зростання показників ФК в IV групі, до якої ввійшли хворі з ДХ ОК, ускладненою периколічними абсцесами (обмежений перитоніт) або поширеним перитонітом (діагноз підтверджений під час ургентного оперативного втручання). Клінічні вияви ускладнень мали агресивніший характер. Рівень кальпротектину в калі відображав надходження нейтрофілів у просвіт кишки, тому при запальних процесах у кишечнику у 87 % хворих рівень ФК підвищувався в 5 та більше разів.

Таким чином, рівень ФК при ДХ ОК зростає прямо пропорційно розвитку гнійно-запальних ускладнень та погіршенню стану хворих і свідчив

Таблиця 3

## Рівень ФК у чоловіків та жінок (Ме, інтерквартильний розмах 25—75 %, мг/кг)

Група	Дослідження	Стать	Ме	25 %	75 %	p
I група (n = 11)	1-ше	чол.	116,3	104,5	154,0	0,184573
		жін.	106,75	101,05	111,0	
	2-ге	чол.	81,65	78,9	84,4	0,883618
		жін.	81,4	76,2	84,3	
II група (n = 11)	1-ше	чол.	262,85	255,15	269,75	0,156377
		жін.	247,2	235,4	264,5	
	2-ге	чол.	181,9	178,4	187,9	0,156377
		жін.	173,2	166,2	180,9	
III група (n = 10)	1-ше	чол.	402,2	321,1	431,0	1,000000
		жін.	376,0	272,0	506,3	
	2-ге	чол.	240,0	230,1	259,0	1,000000
		жін.	214,0	186,0	242,0	
IV група (n = 11)	1-ше	чол.	724,0	584,0	829,0	0,906186
		жін.	848,5	425,0	1272,0	
	2-ге	чол.	572,0	511,0	650,0	0,906186
		жін.	546,05	306,1	786,0	
Загалом (n = 43)	1-ше	чол.	328,0	154,0	584,0	0,004296
		жін.	123,7	96,5	264,5	
	2-ге	чол.	249,5	185,4	526,0	0,006759
		жін.	165,25	82,0	192,6	
Контроль	чол.	47,3	42,85	49,0	0,915106	
	жін.	46,95	42,4	49,4		

Примітка. p — достовірність відмінностей за критерієм Манна–Уїтні.

про тяжкість перебігу захворювання. Отже, ФК може бути використаний для контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання.

### Висновки

У хворих з ускладненнями дивертикулярної хвороби ободової кишки спостерігається суттєве збільшення вмісту фекального кальпротектину.

Показник фекального кальпротектину може використовуватися як маркер гнійно-запальних

ускладнень і кровотечі при дивертикулярній хворобі ободової кишки та бути прогностичним чинником перебігу захворювання.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому доцільне дослідження показника фекального кальпротектину в різні строки після оперативних втручань з приводу ДХ ОК та його зіставлення із про- та проти-запальними цитокінами сироватки крові в різні періоди хвороби для розробки алгоритму діагностики ускладнень та вибору лікувальної тактики.

### Література

- Будзак И.Я. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительных и функциональных заболеваний кишечника // Гастроэнтерология. — 2013. — № 2 (48). — С. 81—85.
- Даченко Б.М. Клиническая колопроктология: Монография. — Х.: ООО «С.А.М.», 2012. — 384 с.
- Дорофеев А.Е. Заболевания кишечника / Под ред. А.Е. Дорофеева, Т.Д. Звягинцевой, Н.В. Харченко. — Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. — 532 с.
- Клигуненко Е.Н., Кравец О.В. Интенсивная терапия кровопотери. — Днепропетровск, 2004. — 236 с.
- Степанов Ю.М., Залевский В.И., Косинский А.В. Желудочно-кишечные кровотечения (Причины, диагностика, лечение): монография. — Днепропетровск: Лира, 2011. — 232 с.
- Степанов Ю.М., Федорова Н.С. Реалии и перспективы в диагностике заболеваний кишечника // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 1 (51). — С. 109—114.
- Степанов Ю.М., Федорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 2 (52). — С. 44—48.
- Хірургія / За ред. П.Г. Кондратенко. — К.: Медицина, 2009. — 967 с.

9. Хірургія. Т. 2 / За ред. Я.С. Березницького, М.П. Захараша, В.Г. Мішалова. — Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2007. — 628 с.
10. Danese S. et al. Ulcerative Colitis // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Nov; 365. — P. 1713—1725.
11. Jensen M.D. et al. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Jun; 46 (6). — P. 694—700.
12. Manz M. et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Jan; 10. — 12 (1). — P. 5.
13. Mindemark M.M. et al. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin // *Clin. Biochem.* — 2012. — 45 (7—8). — P. 552—555.
14. Sherwood R.A. Faecal Markers of Gastrointestinal Inflammation // *J. Clin. Pathol.* — 2012. — 65 (11). — P. 981—985.
15. Smith L.A., Gaya D.R. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — 14, 18 (46). — P. 6782—6789.
16. Stepanov Y., Fyodorova N. Evaluation of fecal calprotectin level in patients with chronic inflammatory bowel diseases // *J. Crohn's and Colitis.* — 2011. — Vol. 5, N 5. — P. 129.
17. Thuijls G., Derikx J.P., van Wijck K., Zimmermann L.J. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg.* — 2010. — Jun; 251(6). — P. 1174—1180.
18. Van de Vijver E. et al. Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral for endoscopy. *Arch Dis Child.* — 2012. — Dec; 97(12). — P. 1014—1018.

*И.В. Гапонов<sup>1</sup>, В.Е. Кудрявцева<sup>2</sup>*

### Динамика изменений фекального кальпротектина у больных с осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup> ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

**Цель работы** — изучить состояние фекального кальпротектина (ФК) у больных с осложнениями дивертикулярной болезни (ДБ) ободочной кишки (ОК).

**Материалы и методы.** Обследованы 43 больных с ДБ ОК, которые были разделены на 4 группы в зависимости от вида и тяжести осложнений: I группа (11 человек) — с толстокишечным кровотечением, II группа (11) — с кровотечениями с болевым синдромом, III группа (10) — с острым дивертикулитом, IV группа (11) — с ДБ ОК, осложненной периколлическими абсцессами (ограниченный перитонит) или разлитым перитонитом. Исследования выполняли в 1-й и 4-й день с момента госпитализации. 10 человек составили группу сравнения. Для количественного определения ФК использовали набор реагентов «PhiCal Calprotectin (MRP 8/14) ELISA» (производитель «Immundiagnostik») для иммуноферментного определения концентрации кальпротектина в кале; исследования выполняли в соответствии с рекомендациями разработчика.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что уровень ФК у больных с ДБ ОК существенно увеличивался на начальных стадиях развития осложнений и имел тенденцию к нормализации при остановке кровотечения и стихании явлений воспаления. При показателе ( $44,27 \pm 2,58$ ) мг/кг в контроле у больных с перитонитом ФК колебался от 569,0 до 905,0 мг/кг. Уровень ФК при ДБ ОК увеличивался прямо пропорционально развитию гнойно-воспалительных осложнений и ухудшению состояния больных.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования показателя ФК как маркера гнойно-воспалительных осложнений и кровотечения, а также прогностического фактора течения заболевания.

**Ключевые слова:** ободочная кишка, дивертикулярная болезнь, осложнения, фекальный кальпротектин, динамика изменений.

*I. V. Haponov<sup>1</sup>, V. E. Kudriavtseva<sup>2</sup>*

### Dynamics of changes in fecal calprotectin in patients with complications of the diverticular disease of colon

<sup>1</sup> Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine, Dnipropetrovsk, Ukraine

**Objective.** To study the levels of fecal calprotectin (FC) in patients with complications of the diverticular disease of colon (DDC).

**Materials and methods.** Investigation involved 43 patients with DDC, who were divided into 4 groups depending on the type and severity of complications: I group (11 subjects) included large intestine hemorrhage, II group (11) consisted of patients with hemorrhage with a pain syndrome, III group (10) involved subjects with acute diverticulitis, and IV group (11) included patients with DDC complicated by paracolic abscesses (circumscribed peritonitis) or general peritonitis. The study was carried out on the 1st and 4th day after hospitalization. 10 subjects were included in the group of comparison. To perform

quantitative FC levels measurements, the of reagents «PhiCal Calprotectin (MRP 8/14) ELISA» were used (manufacturer «Immundiagnostik) for immune-enzyme definition of concentration of fecal calprotectin in feces; the study was carried out in accordance with guidelines of the manufacturing company.

**Results and discussion.** It has been established, that FC levels in patients with DDC significantly increased at initial stages of complications' development and tended to be normalized in cases of hemorrhage arrest and inflammation decrease. With the index ( $44.27 \pm 2.58$ ) mg/kg in the control group of patients with peritonitis FC altered from 569.0 to 905.0 mg/kg. The level of FC in case of DDC increased directly proportional to development of purulent-inflammatory complications and worsening of patients' conditions.

**Conclusions.** The obtained results testify in favor of the probability of using the index FC as a marker of purulent-inflammatory complications and hemorrhage as well as a prognostic factor of the course of the disease.

**Key words:** diverticular disease of colon, complications, fecal calprotectin, dynamics of changes.