

Последние тенденции в использовании фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний ЖКТ

Рытикова Н.С.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Актуальность

ВЗК - системные заболевания

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

Воспалительные заболевания кишечника

Это хронические ремиттирующие заболевания,

- с непредсказуемым течением и
- вариабельным ответом на терапию

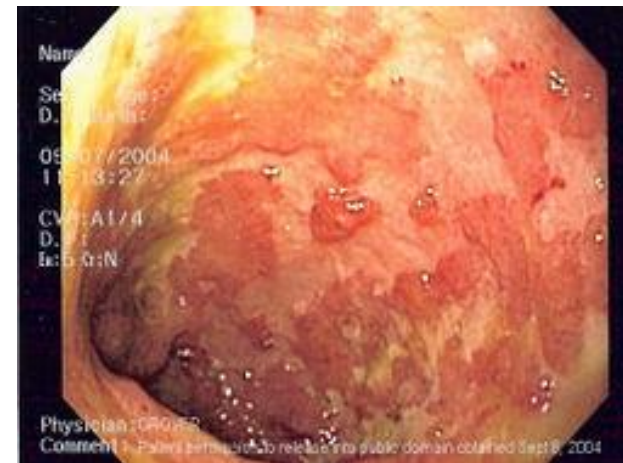
Диагностика этих заболеваний основана на

- клинических, радиологических,
- эндоскопических и гистологических исследованиях

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

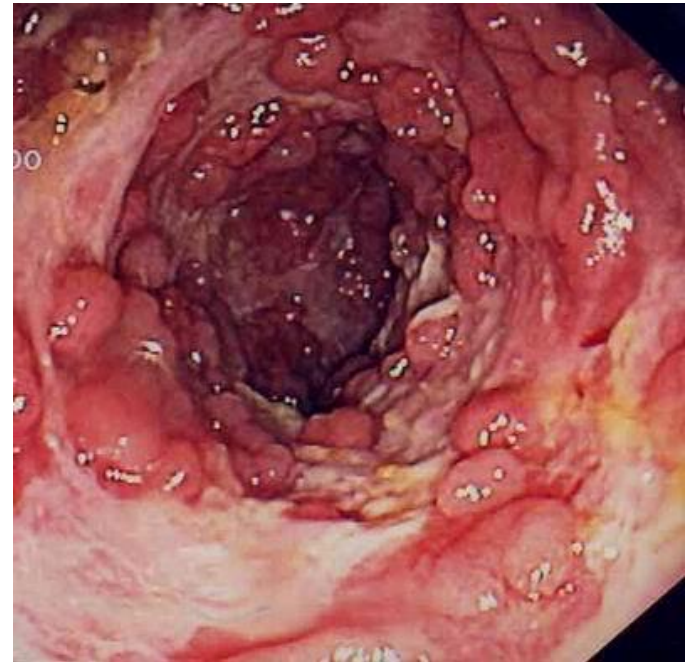
Язвенный колит (ЯК)

- Поражаются ободочная и прямая кишки
- Длительное воспаление
- Язвы



Болезнь Крона (БК)

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



Симптомы ВЗК

- Абдоминальные боли
- Диарея
- Лихорадка
- Потеря веса

Внекишечные проявления ВЗК

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

Время до постановки диагноза ВЗК

Латентный период до постановки диагноза играет большую роль для дальнейшего прогноза

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

Причина:
неспецифические симптомы

Клиническая проблема

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

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

СРК страдают 20% общей популяции!

Функциональные заболевания ЖКТ

Кишечник

Функциональная
абдоминальная боль/
Метеоризм

Синдром раздра-
женного кишечника

Функциональный
запор/диарея

Пищевод, желудок

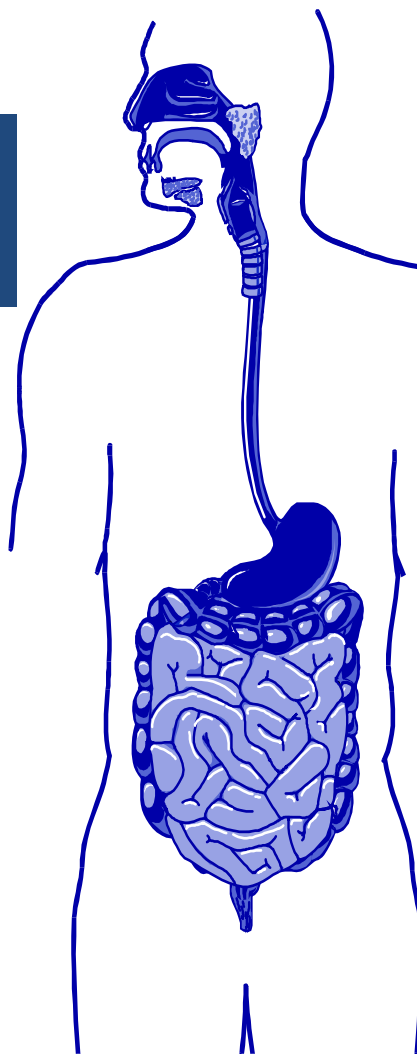
Дисфагия

Загрудинная боль
некардиального
происхождения

Изжога

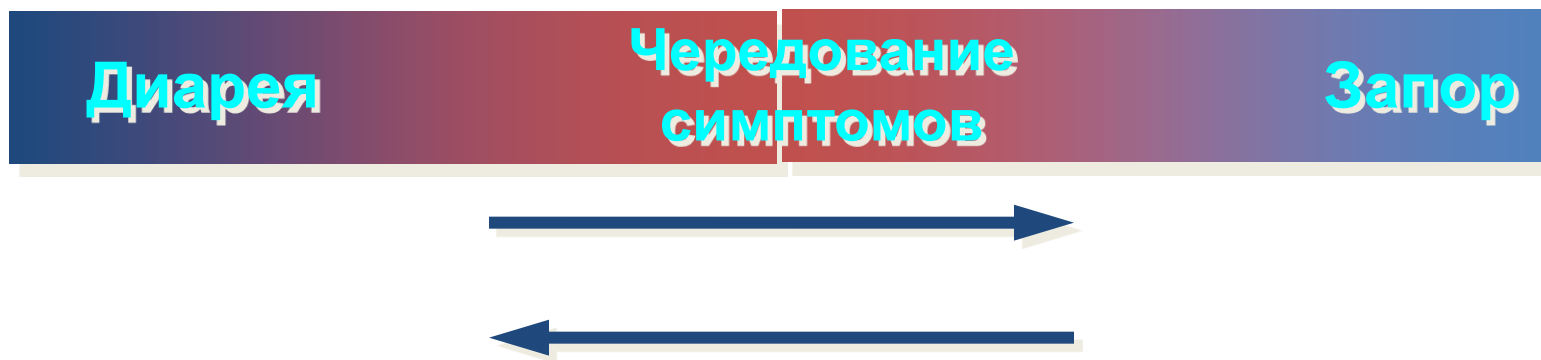
Неязвенная диспепсия

Функциональные билиарные
расстройства



Спектр СРК

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



Римские критерии СРК II (1999)

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

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

Gut. 1999.

Диагностические затруднения

Виды ошибочного диагноза при СРК:

гинекологи - «хроническая тазовая боль, нарушения менструального цикла»

хирурги - «дивертикулит или хронический аппендицит»,

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

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

Дифференциальный диагноз опирается на:

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

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

Фекальный кальпротектин

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

- чувствительность 93%
- специфичность 96%

Фекальный кальпротектин

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

Против

- 10 мкг/г у пациентов без находок

Интересный факт:

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

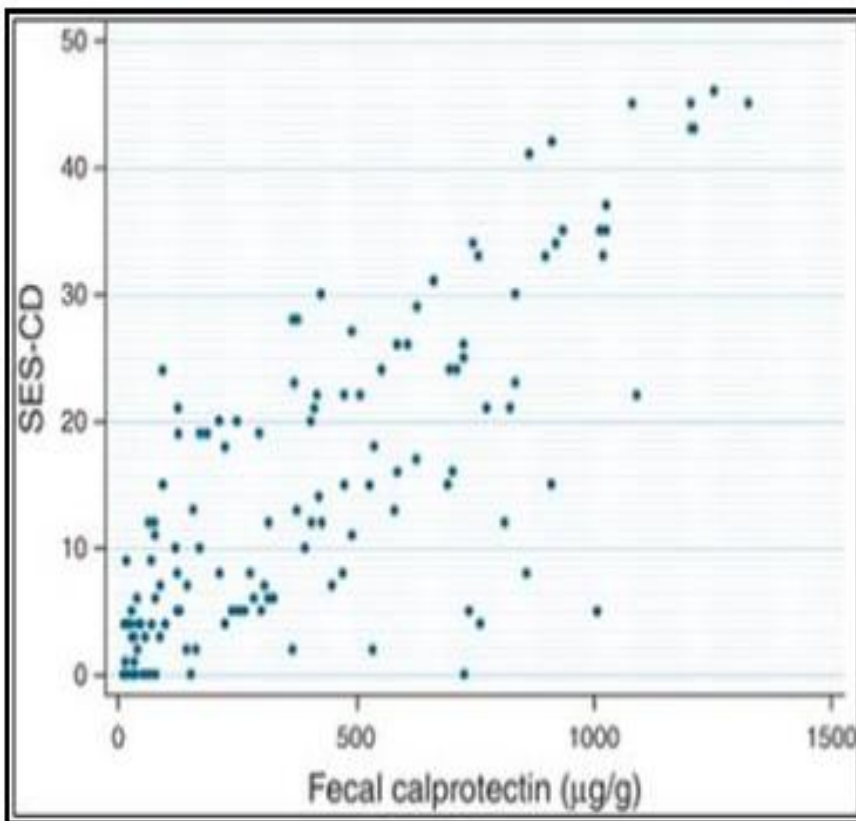
Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study
Manz et al. BMC Gastroenterology 2012, 12:5 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/5>
Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic 2 screening with F-calprotectin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

Фекальный кальпротектин

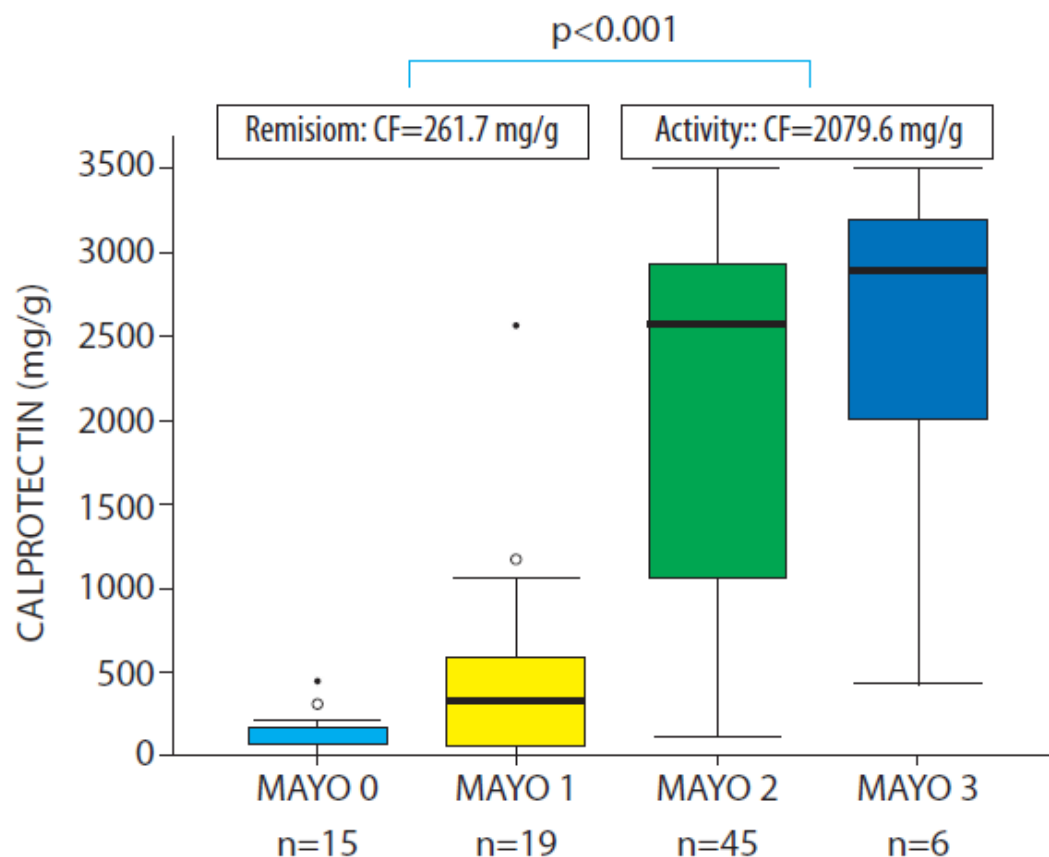
- Уровень ФК выше 200 мкг/г кала ассоциируется с высоким числом положительных находок в видеокапсульной эндоскопии (65%)
- Пациенты с уровнем ФК 50-100 мкг/г, несмотря на симптомы, предполагающие ВЗК, имели отрицательные результаты в КЭ
- Scand J Gastroenterol. 2011

ФК – маркер эндоскопической и гистологической активности

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



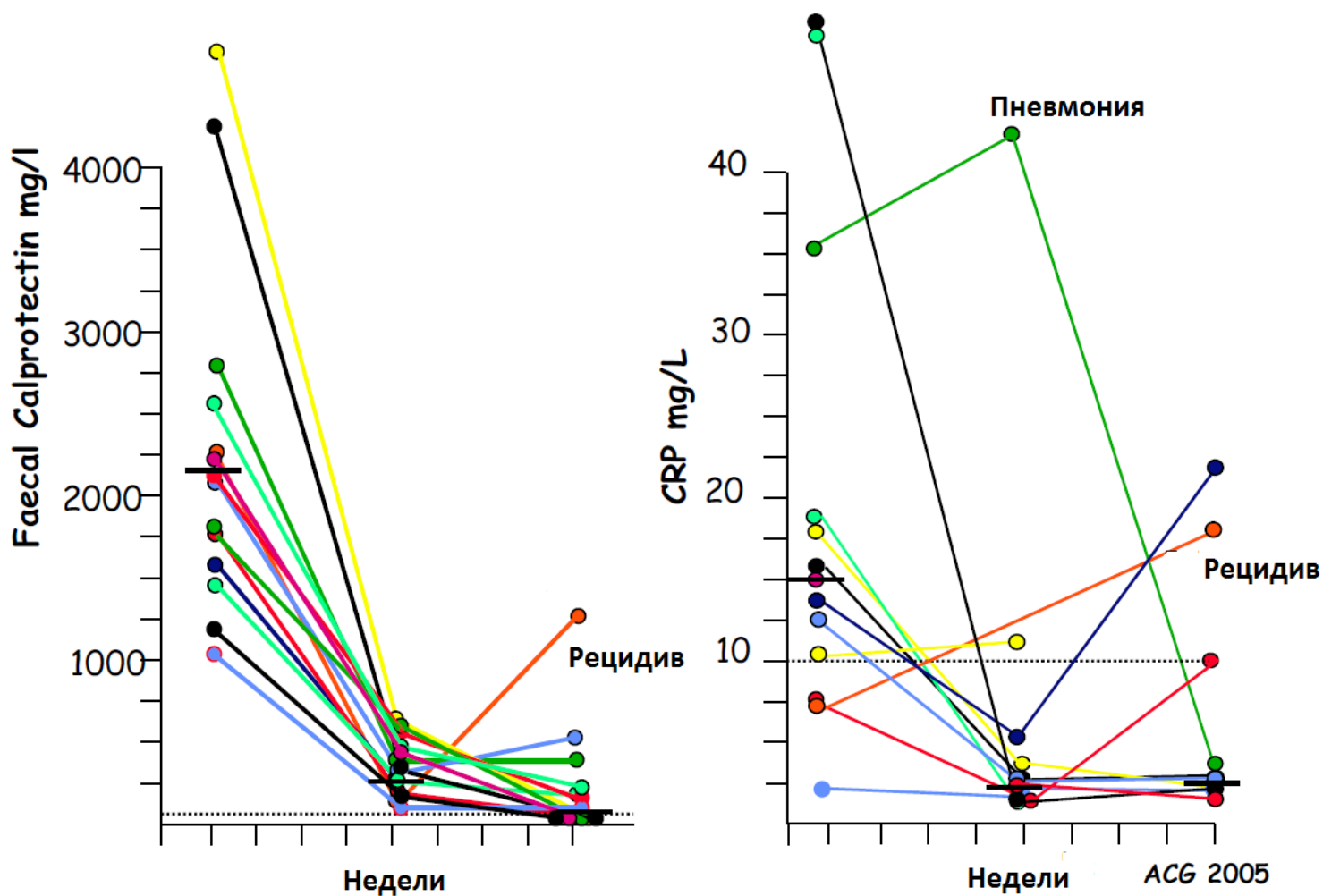
Зависимость уровня ФК от эндоскопической активности/повреждения слизистой оболочки кишечника при ЯК



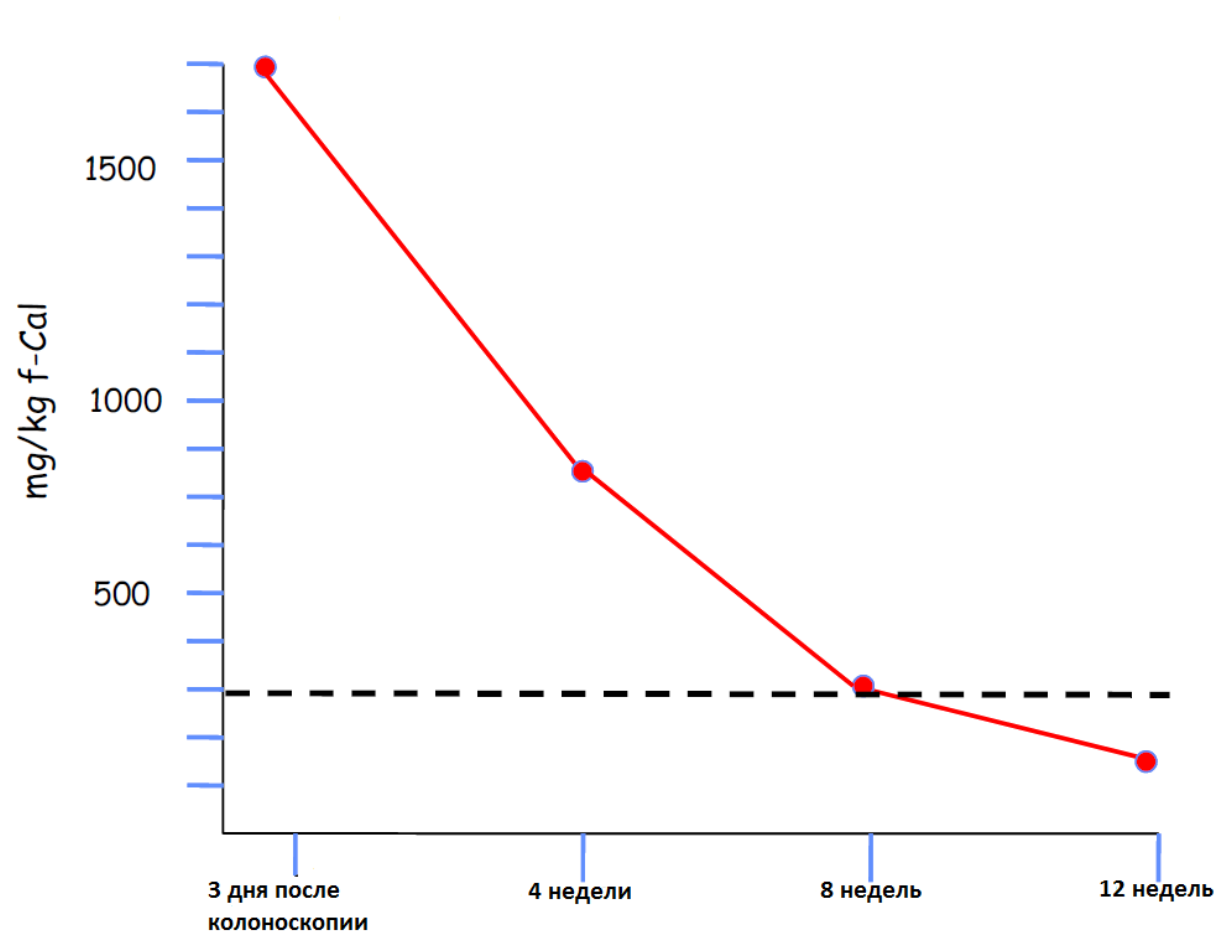
ФК – предиктор обострения ЯК и БК

- пациенты с уровнем ФК больше 50 мг/л (норма 30 мг/л) имели 13-кратный риск обострения.
- чувствительность и специфичность метода для прогноза следующего обострения при ЯК и БК и составили 83% и 90% соответственно.

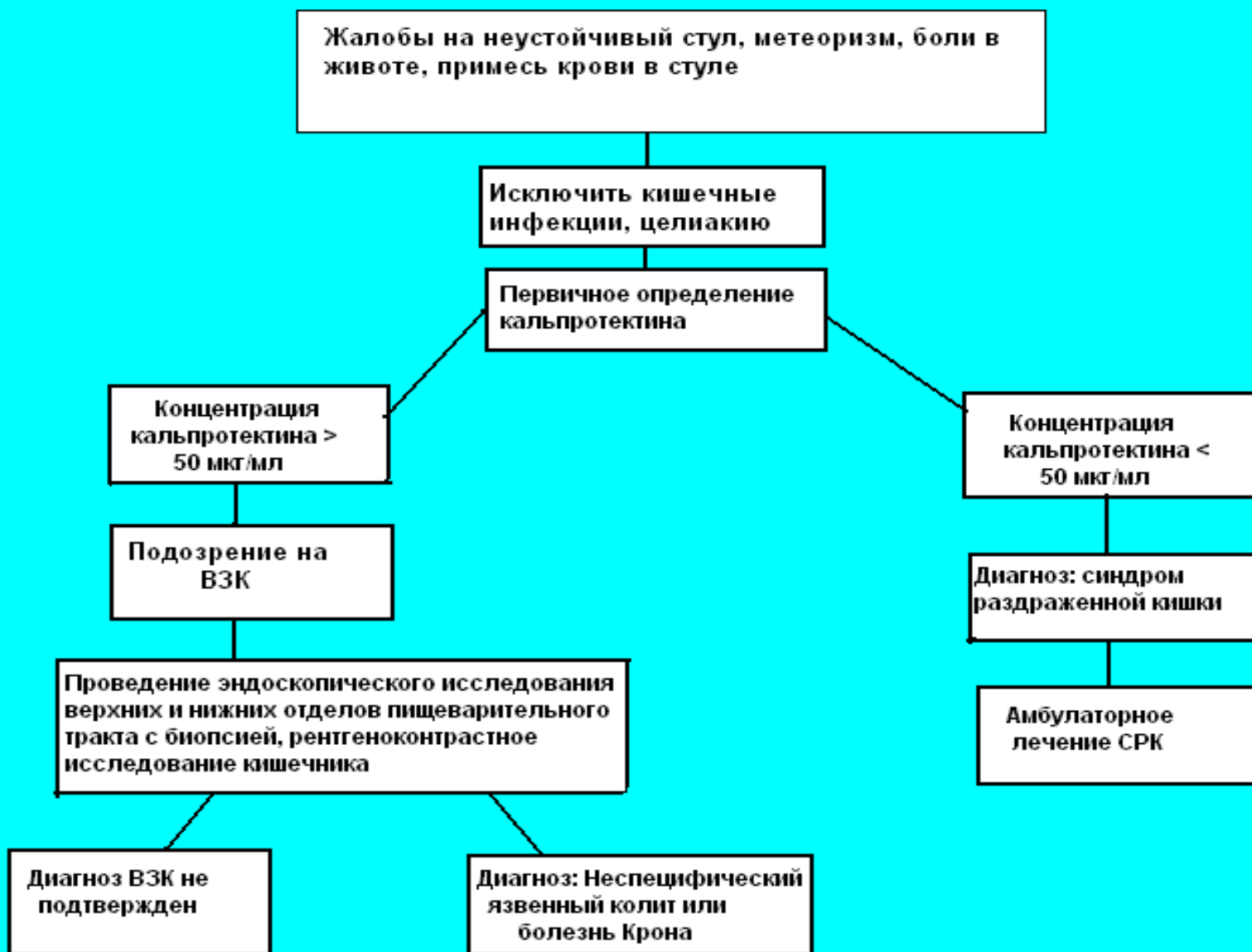
ФК и С-реактивный белок у пациентов БК перед и после лечения инфликсимабом



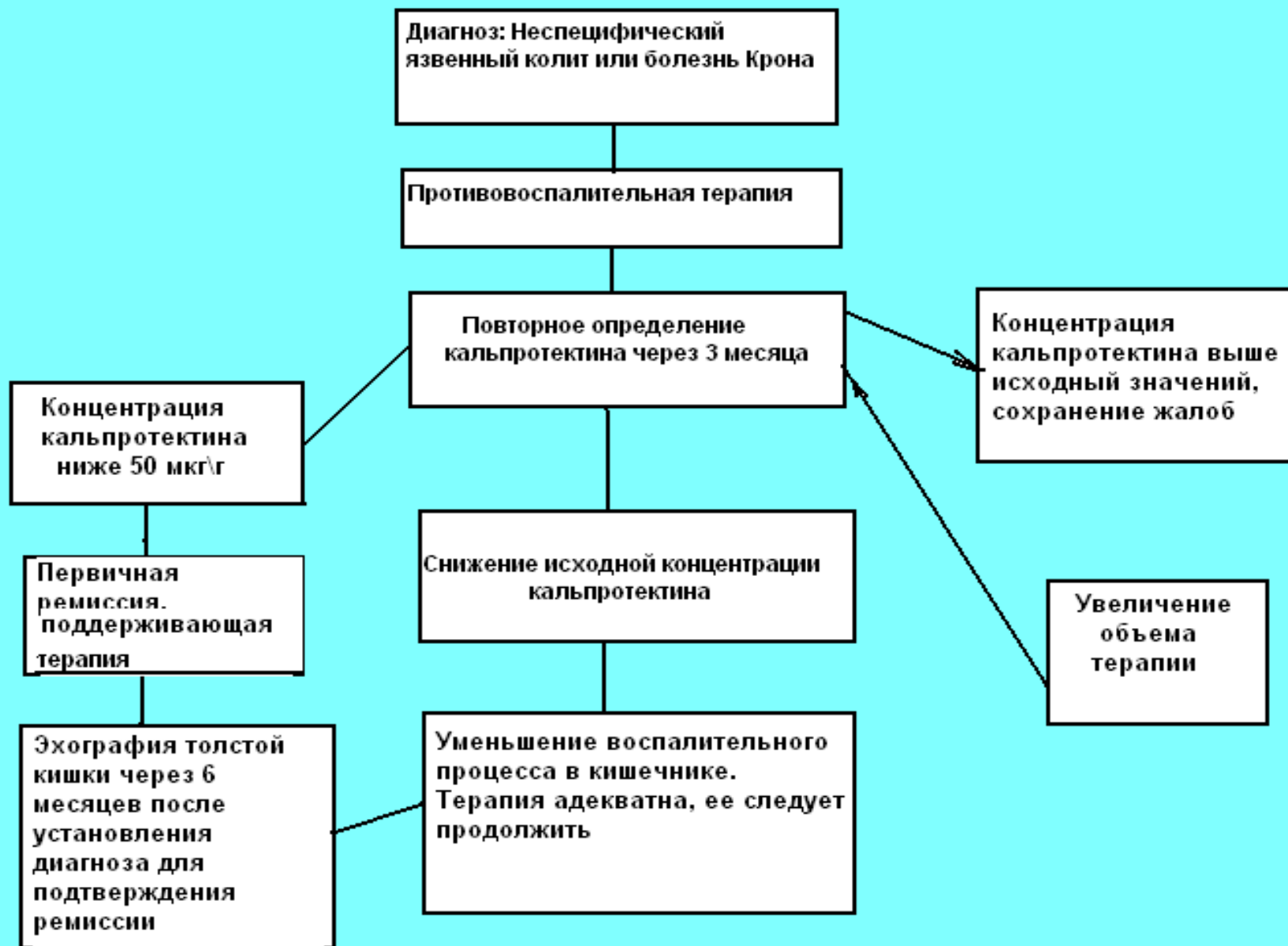
Мониторинг лечения БК и ЯК



Алгоритм диагностики и лечения ЯК и БК у детей



Алгоритм диагностики и лечения ЯК и БК у детей



- Дифференциальная диагностика ВЗК и конститутивной патологии энтероцитов при тяжелой диарее у младенцев

- **ФК - маркер отторжения трансплантата кишечника** со значениями чувствительности и специфичности 83% и 77% соответственно

- ФК – новый маркер реакции «трансплантат против хозяина» с вовлечением кишечника

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



Рис. Стриктуры тонкой кишки, вызванных НПВП.

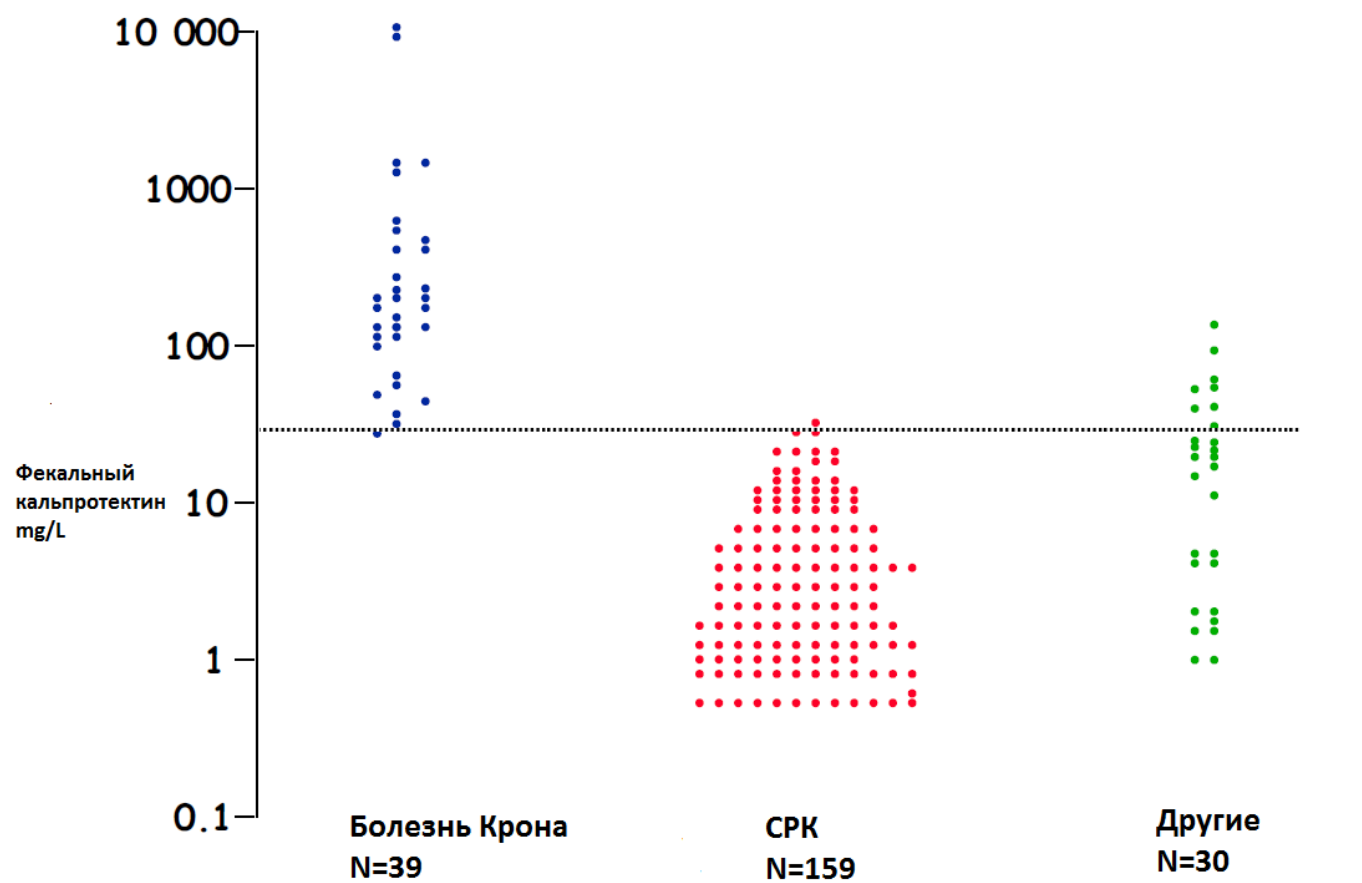
**синдром раздраженного кишечника: глобальная перспектива
(Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 20, 2009, p. 8-9)**

Диагностический каскад СРК

Уровень 1

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

Фекальный кальпротектин при БК и ЯК



Gut 2000;47:506-513

Исследование кала при ВЗК

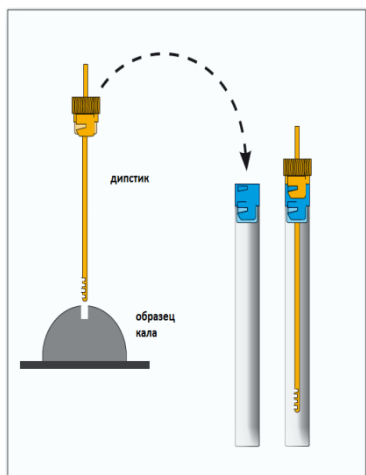
- копрологическое исследование;
 - исследование фекального кальпротектина;
 - исследование на наличие токсина *Clostridium difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала), шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов;
 - исследование на цитомегаловирус показано в случае тяжелого или резистентного течения заболевания;
 - у лиц, которые путешествовали за границей, возможно проведение дополнительных тестов.
- Консенсус ЕССО ЯК, 2012

Рефлектометр для количественного экспресс определения ФК

**общая продолжительность
анализа:**

экстракция - 5 минут

анализ - 12 минут



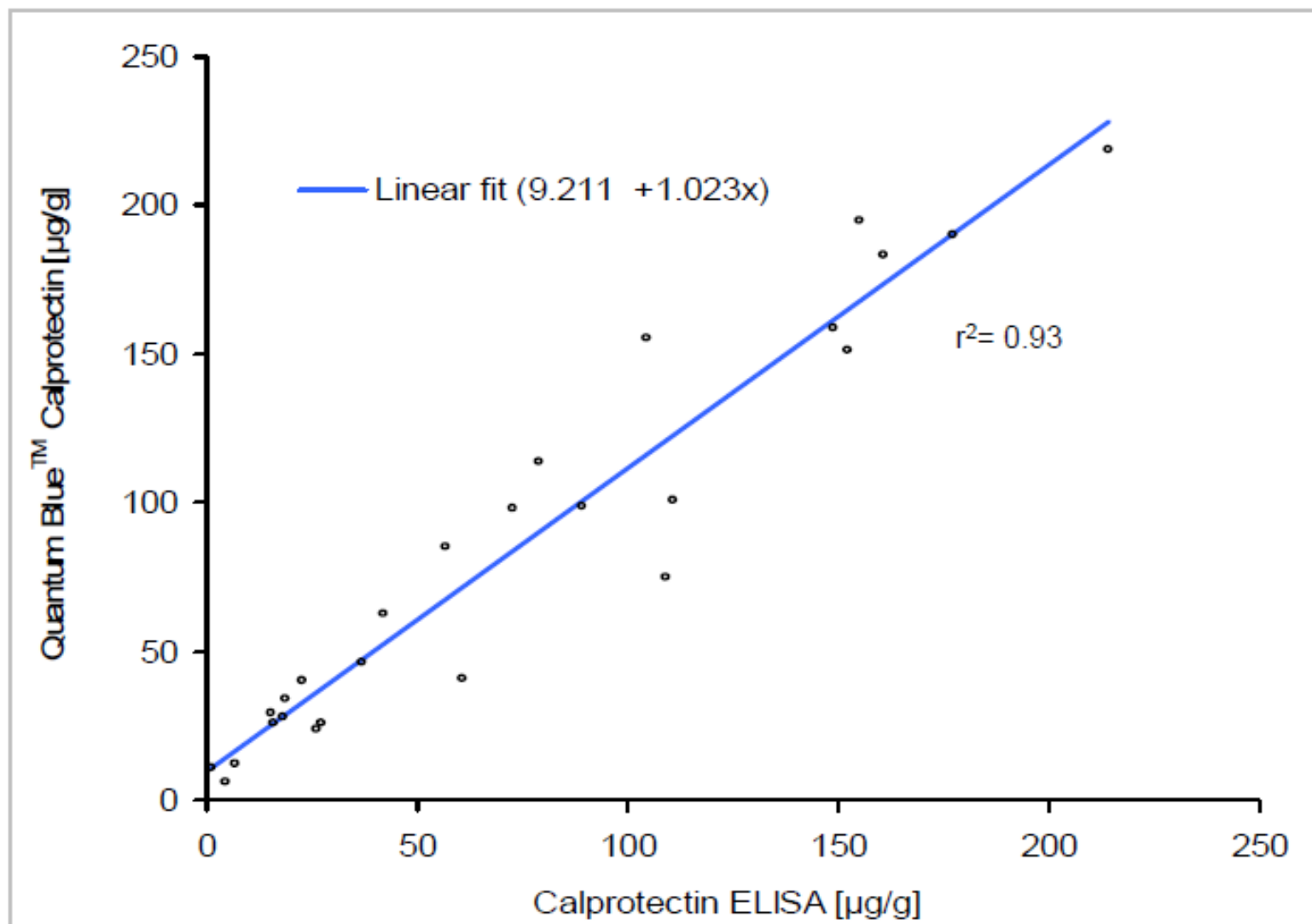
Quantum Blue® Reader



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

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

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



Интерпретация результатов анализа ФК

Образцы ниже 50 мкг/г (нормальные значения):

- Отсутствие ВЗК
- Нет необходимости в дальнейших инвазивных процедурах

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

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

50 - 200 мкг/г:

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

Значения выше 200 мкг/г:

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

Cut-offs Buhlmann

Journal of Gastroenterology, 2013; 48: 1048–1054

UK 962 пациента

ФК мкг/г	>150	>200
Чувствительность	69%	64%
Специфичность	97%	99%

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care

POLYCHRONIS PAVLIDIS, FERGUS JQ CHEDGY & JEREMY A TIBBLE

Brighton and Sussex University Hospitals, Digestive Diseases Centre, Brighton, UK

Abstract

Objective. Assessment of faecal calprotectin (fCal) test performance in primary care within an irritable bowel syndrome (IBS) diagnostic pathway. **Methods.** Study based on consecutively collected fCal data from 962 patients, aged 18–45, presenting to their general practitioner (GP) with persistent gastrointestinal symptoms. **Results.** Six hundred and eighty six (71%) patients had a negative (<50 µg/g) and 276 (29%) had a positive fCal. 28% (77/276) of the patients testing positive and 3% (17/686) of those testing negative had an organic diagnosis. At 50 µg/g the sensitivity of the test for organic disease was 82% (95% confidence interval [CI] 73–89) and the specificity was 77% (95% CI 74–80), with negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) of 98% and 28%, respectively. A cut-off increase to 150 µg/g reduces the NPV by 1% whilst increasing the PPV to 71%. This would reduce colonoscopy and flexible sigmoidoscopy bookings by 10% at the cost of four missed cases of inflammatory bowel disease. **Conclusions.** This study provides the first evidence on the use of fCal testing in primary care. The low prevalence of organic disease in this setting has a significant impact on test performance. This suggests a need for change in cut-off value, to improve PPV whilst accepting a reduction in test sensitivity, if it is to be used as part of the pathway for management of patients with suspected IBS.

Key Words: faecal calprotectin, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, primary care, sensitivity and specificity

Introduction

General practitioners (GPs) are often consulted for symptoms related to the gastrointestinal tract. Irritable bowel syndrome (IBS) is a non-organic chronic condition characterised by chronic abdominal pain, diarrhoea, constipation and/or alternating bowel habit [1] and has a prevalence between 10 and 25% in the UK population [2]. The high prevalence of IBS in conjunction with the low incidence of organic disease in young adult patients who experience the aforementioned symptoms have led different guideline bodies worldwide to advocate a positive diagnosis of a functional gastrointestinal disorder based on history and minimal investigations [3]. This poses difficulty for GPs in determining those who require further

investigation and referral to secondary care and those who can be reassured with a diagnosis of IBS and a treatment strategy followed.

The Rome criteria were developed to aid positive diagnosis of IBS based on the above clinical symptoms [4]. However, their formal use has mainly been confined to research studies as opposed to widespread use in primary care settings due to the significant overlap in symptoms experienced by patients with both organic and non-organic disease. The National Institute of Clinical Excellence (NICE), in the relevant guideline regarding IBS diagnosis and management in the UK [5] advises testing for full blood count (FBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP) and tissue transglutaminase antibodies (TTGs) in order to

Correspondence: Jeremy A Tibble, FRCP MD MRc, Consultant Gastroenterologist/Associate Chief Medicine/Clinical Team 38/04, East Sussex Hepatology Network, Brighton and Sussex University Hospitals, Digestive Diseases, Level 9, Eastern Road Brighton BN2 3BE, UK. Tel: +44253333971. E-mail: Jeremy.Tibble@bush.nhs.uk

(Received 2 May 2011; revised 5 June 2011; accepted 12 June 2011)

ISSN 0036-5225 print/ISSN 1362-7768 online © 2013 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/00365225.2013.814771

Ограничения теста

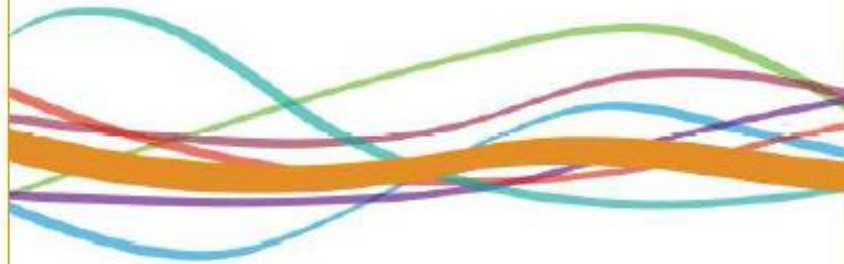
- 1. ФК не может различить БК и ЯЗ, или отличить их от инфекционной или ишемической формы колита.
- 2. ФК может быть повышен при колоректальном раке
- 3. Умеренно повышенные значения кальпротектина отмечаются при поражении слизистой (целиакии, лактазной недостаточности, аутоиммунного гастрита)
- 4. На результаты анализа могут влиять препараты богатые кальцием, цинком, магнием.

Economic report

Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09041

February 2010



Evidence review

Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09026

January 2010



Экономические аспекты определения кальпротектина в системе здравоохранения Швейцарии

- Были исследованы пациенты с симптомами СРК и ВЗК
- Затраты (Цена теста кальпротектина для пациента – 40 CHF, эндоскопии – 450-950 CHF)
- Последние исследования Prof Beglinger показали, что из 401 пациентов с симптомами СРК и ВЗК 251 пациента (около 60%) были охарактеризованы с помощью кальпротектина как СРК
- 258 повторных визитов к врачу или колоноскопий можно избежать!

Экономические аспекты определения кальпротектина в системе здравоохранения Великобритании

- Были исследованы 2500 пациентов. При этом время ожидания колоноскопии – несколько недель
- 60% пациентов, по клинической картине у которых может быть поставлен СРК, имеют нормальный уровень кальпротектина
- Исходя из того факта, что 60 % пациентов не нуждаются в повторном визите, стоимость которого 180 евро, или колоноскопии, **экономия бюджета больницы составила 500 000 евро в год.**

Экономические аспекты определения кальпротектина в системе здравоохранения Швеции

Предполагаемая экономия для Швеции, составила от 1.57 до 2.13 млн € (снижение числа ЭИ на 50 и 67% соответственно, в зависимости от используемого уровня cut-off для фК).

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

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

результаты которого:

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

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

Дифференциальный диагноз ВЗК

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

ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ТЕСТЫ:

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

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

Спасибо за внимание!

