

УДК 616.34–002–616–079.3

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТЕРМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ И СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Алексеевко С. А.¹, Крапивная О. В.²¹ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (Хабаровск, Россия)² НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД» (Хабаровск, Россия)

INTERRELATION BETWEEN FECAL CALPROTECTIN LEVEL, SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AND HISTOLOGICAL MUCOSAL INFLAMMATION IN THE TERMINAL ILEUM IN IBS PATIENTS

Alexeeenko S. A.¹, Krapivnaia O. V.²¹ State educational government-financed institution of higher professional education "Far East state medical university", Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Khabarovsk, Russia)² Non-government healthcare institution "Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways»" (Khabarovsk, Russia)

Для цитирования: Алексеевко С. А., Крапивная О. В. Взаимосвязь между уровнем фекального кальпротектина, воспалительными изменениями в слизистой оболочке терминального отдела подвздошной кишки и синдромом избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 40–44.

For citation: Alexeeenko S. A., Krapivnaia O. V. Interrelation between fecal calprotectin level, small intestinal bacterial overgrowth and histological mucosal inflammation in the terminal ileum in ibs patients. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 40–44.

Алексеевко С. А.
Alexeeenko S. A.
sa.alexeeenko@gmail.com

Алексеевко С. А. — заведующий кафедрой госпитальной терапии, профессор, д.м.н.
Крапивная О. В. — заведующая гастроэнтерологическим отделением, д.м.н.
Alexeeenko S. A. — Head of the Chair of Hospital Course of Internal Diseases, Professor, MD, PhD
Krapivnaia O. V. — Head of the Gastroenterological Department, MD

Резюме

Цель: изучить возможную взаимосвязь между повышенным уровнем фекального кальпротектина (ФК), воспалительными изменениями в слизистой оболочке (СО) терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) у больных синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Обследовано 495 больных СРК (III Римские критерии). Всем пациентам провели колоноилеоскопию с биопсией из ТОПК, водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой, исследовали ФК.

Результаты. У 57% больных СРК уровень ФК оказался достоверно выше, чем у здоровых лиц, причем у 37% — более 100 мкг/г. У больных СРК с повышенным уровнем ФК частота СИБР была достоверно выше, чем у больных СРК с нормальным уровнем ФК (77,1% и 64,8%, $p=0,011$). Установлена достоверная прямая корреляция между наличием СИБР и уровнем ФК у больных СРК ($r_s=0,153$, $p=0,001$). Уровень ФК >100 мкг/г явился достоверным предиктором воспаления СО ТОПК у больных СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99–9,61, $p<0,0001$). Установлена достоверная корреляция между уровнем ФК и активностью неспецифического терминального илеита ($r_s=0,399$, $p<0,0001$).

Заключение. У больных СРК в сочетании с СИБР достоверно чаще наблюдается развитие воспалительных изменений в ТОПК, чем у больных СРК без СИБР (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,79–4,04, $p<0,0001$). Повышенный уровень ФК (>100 мкг/г) является статистически значимым предиктором воспаления СО ТОПК у больных СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99–9,61, $p<0,0001$).

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

Summary

Aim. We aimed to determine possible interrelation between fecal calprotectin (FC) level, that small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and ileum mucosal inflammation in patients with irritable bowel syndrome (IBS).

Methods. Based on Rome III criteria, 495 IBS patients (376 female, mean age $36,6 \pm 0,4$ years) were included. All patients underwent FC levels, ileocolonoscopy with biopsies of the terminal ileum and H2 lactulose breath test to evaluate the presence of SIBO.

Results. Among the 495 IBS patients 57% had reproducibly elevated calprotectin, including 17% with levels higher than $100 \mu\text{g/g}$. SIBO was more frequent among IBS patients with elevated FC levels ($>100 \mu\text{g/g}$) than in those with normal FC levels ($0-50 \mu\text{g/g}$) (77,1% vs 64,8%, $p=0,011$). We found a correlation between abnormal levels of FC and the presence of SIBO (Spearman $r=0,153$, $p=0,001$). Faecal calprotectin greater than $100 \mu\text{g/g}$ was predictive of ileum mucosal inflammation in IBS patients (OR 6,19, 95%CI 3,99–9,61, $p<0,0001$). The abnormal calprotectin level was correlated with the grade ileum mucosal inflammation (Spearman $r=0,399$, $p<0,0001$).

Conclusion. In IBS patients with SIBO the low-grade ileum mucosal inflammation was more frequent than in patients with IBS without SIBO (OR 2,69, 95% CI 1,79–4,04, $p<0,0001$). Elevated FC levels ($>100 \mu\text{g/g}$) were associated with low-grade ileum mucosal inflammation in IBS patients (OR 6,19, 95%CI 3,99–9,61, $p<0,0001$).

Key words: irritable bowel syndrome, fecal calprotectin, small intestinal bacterial overgrowth, ileum mucosal inflammation

Введение

Воспаление низкой степени активности играет определенную роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) [1]. Фекальный кальпротектин (ФК) является суррогатным маркером воспаления кишечника, и его клиническая значимость в настоящее время заключается в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) от невоспалительных [2]. По данным ряда авторов уровень ФК у больных СРК и здоровых лиц сопоставим [2]. Тем не менее, в настоящее время опубликовано несколько

исследований, свидетельствующих о повышении уровня ФК у части больных СРК [3, 4, 5]. Мы предположили, что повышенный уровень ФК связан с развитием воспаления в СО терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК) у больных СРК, вероятной причиной которого является синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Цель исследования: изучить возможную взаимосвязь между повышенным уровнем ФК, воспалительными изменениями в СО ТОПК и СИБР у больных СРК.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки в исследование включено 495 больных СРК (376 женщин, средний возраст $36,6 \pm 0,4$ лет). Диагноз СРК устанавливали согласно III Римским критериям [6]. Степень тяжести СРК определили с помощью опросника IBS-SS [7]. Всем больным провели колоноилеоскопию с патогистологическим исследованием биоптатов, полученных из СО ТОПК, и водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой на аппаратном устройстве «Gastro+Gastrolyzer, Bedford Scientific Ltd, Kent, UK». Диагностическим критерием СИБР считали увеличение уровня водорода ≥ 12 ppm в течение 30–60 минут или его двухступенчатое повышение [8]. Количественное определение ФК методом иммуноферментного анализа провели 495 больным СРК и 36 здоровым добровольцам (20 женщин, средний возраст – $38,6 \pm 1,3$ лет), не имеющих каких-либо заболеваний кишечника.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel), Biostat-2000. Количественные переменные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка ($\bar{X} \pm m\bar{x}$), при ассиметричном распределении показателей – в виде медианы с расчетом 25 и 75 квартилей (Me (25;75)). Категориальные переменные показаны в%. Достоверность различий количественных переменных определена по критерию t Стьюдента, при наличии более двух независимых групп – по критерию Крускала-Уоллиса. Для непараметрических признаков применен критерий χ^2 . При анализе зависимостей использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p<0,05$. При множественных сравнениях использован метод Бонферрони. Для вычисления отношения шансов (ОШ) проведено построение таблицы сопряженности с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1.
Сравнительная характеристика демографических и клинико-anamnestических показателей у больных СРК

Примечание:
СРК-З – СРК с преобладанием запора, СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, р – достоверность различий

Показатель	Группа пациентов СРК			p
	1 n=213	2 n=99	3 n=183	
№ группы	1	2	3	
Средний возраст, годы, X±m _x	34,6 ±0,6	35,6 ±0,9	36,4 ±0,6	P _{1/2/3} >0,017
Анамнез СРК, лет, X±m _x	6,9 ±0,4	6,3 ±0,7	6,2 ±0,5	P _{1/2/3} >0,017
СРК-З/ СРК-Д, n	128/85	52/47	94/89	P _{1/2/3} >0,017
Степень тяжести СРК, баллы, X±m _x	258,8 ±2,4	269,6 ±2,4	272,0 ±2,4	P _{2/3} >0,017, P _{1/2,1/3} <0,009

Таблица 2.
Взаимосвязь между воспалением, СИБР, уровнем ФК при СРК

Показатель, n (%)	Воспаление в СО ТОПК		ОШ (95% ДИ)	p
	есть (n=282)	нет (n=213)		
СИБР	228 (80,8)	130 (61,0)	2,69 (1,79–4,04)	<0,0001
ФК=0–50 мкг/г	79 (28,0)	134 (62,9)	0,22 (0,15–0,33)	<0,0001
ФК=51–100 мкг/г	53 (18,8)	46 (21,6)	0,84 (0,54–1,30)	0,510
ФК=101–249 мкг/г	150 (53,2)	33 (15,5)	6,19 (3,99–9,61)	<0,0001

Результаты исследования

Медиана ФК в образцах стула у здоровых добровольцев составила 30 (25;36) мкг/г, у пациентов с СРК – 63 (30;156) мкг/г (p<0,0001). В зависимости от уровня ФК больные СРК были разделены на три группы. Группа 1 – с нормальным уровнем ФК (n=213, ФК=0–50 мкг/г), группа 2 – с пограничными значениями ФК (n=99, ФК=51–100 мкг/г) и группа 3 – с повышенным уровнем ФК (n=183, ФК=101–249 мкг/г).

Основные характеристики пациентов трех групп приведены в таблице 1. Не отмечено достоверной разницы между группами в возрасте, длительности анамнеза и вариантах течения СРК (p>0,05). У пациентов с пограничным и повышенным уровнем ФК степень тяжести СРК была достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем ФК (p<0,009).

СИБР диагностирован у 64,8% (n=138) больных СРК с нормальным уровнем ФК, 79,8% (n=79) пациентов с пограничными значениями ФК и 77,1% (n=141) пациентов с повышенным уровнем ФК. Различия в частоте СИБР между больными СРК с нормальным уровнем ФК и пациентами двух других групп достигали уровня статистической значимости (p=0,011). Установлена достоверная прямая корреляционная связь между наличием

СИБР и концентрацией ФК у больных СРК (r_s=0,153, p=0,001).

По данным морфологического исследования биоптатов СО ТОПК у 56,9% больных СРК выявлены воспалительные изменения в ТОПК в виде очаговой или диффузной лимфоплазмодитарной инфильтрации с примесью нейтрофилов, фибробластов, единичных эозинофилов. При этом воспалительные изменения не достигали степени макроскопических.

Нами проведен анализ взаимосвязи между наличием воспалительных изменений в слизистой оболочке ТОПК, уровнем ФК и СИБР у больных СРК (таблица 2). Сравнительный анализ полученных данных выявил наличие статистически значимой ассоциации между воспалительными изменениями в ТОПК и наличием СИБР у больных СРК (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,79–4,04, p<0,0001). Вероятность обнаружения морфологических признаков хронического неспецифического энтерита у больных СРК с уровнем ФК<50 мкг/г была очень низкой и составила 0,22 (95% ДИ 0,15–0,33, p<0,0001). Повышенный уровень ФК (>100 мкг/г) явился статистически значимым предиктором воспаления СО терминального отдела подвздошной кишки у пациентов с СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99–9,61, p<0,0001).

Обсуждение результатов исследования

В большинстве опубликованных исследований показано, что ФК является маркером нейтрофильного воспаления при заболеваниях пищеварительного тракта и показателем выраженности воспалительного процесса в кишечнике [9]. Доказана клиническая значимость определения уровня ФК у пациентов с ВЗК для ранней диагностики данной патологии, прогноза обострения и ремиссии [10]. Недостатком ФК является его невысокая специфичность: у пациентов с повышенной концентрацией ФК могут быть и другие

заболевания кишечника воспалительной природы [11]. По нашим данным, у 57% больных СРК уровень ФК оказался достоверно выше, чем у здоровых добровольцев, причем у 37% – более 100 мкг/г. Авторами ряда исследований обнаружено, что, как минимум, у трети больных СРК уровень ФК выше 90-го перцентиля в контрольной группе (>98,8 мкг/г) [4, 5, 12]. В работе С. Melchior и соавторов у 36,6% больных СРК выявлен повышенный уровень ФК, причем у 17% больных уровень ФК оказался выше 100 мкг/г [4].

Связь между СИБР и воспалением СО кишечника при СРК не является окончательно установленной [3]. По данным нашего исследования у больных СРК с повышенным уровнем ФК достоверно чаще отмечается СИБР, чем у больных СРК с нормальным уровнем ФК (в 77,1% и 64,8% случаев, $p=0,011$). Нами обнаружена достоверная прямая корреляционная связь между наличием СИБР и концентрацией ФК у больных СРК ($r_s=0,153$, $p=0,001$). Однако в исследовании С. Melchior и соавторов ассоциации между СИБР и уровнем ФК не выявлено ($p=0,730$) [4]. Различия в результатах можно объяснить тем, что С. Melchior и соавторы использовали для диагностики СИБР дыхательный тест с глюкозой, который не способен верифицировать избыточный рост бактерий в ТОПК из-за всасывания глюкозы в проксимальных отделах кишечника [8].

Большинство работ, посвященных изучению роли воспаления при СРК, сосредоточено на толстой кишке, вероятно, вследствие доступности для исследования ее дистальных отделов [13]. Это может быть причиной противоречия в результатах. Так, в исследовании С. Melchior и соавторов не выявлено достоверных различий в частоте воспалительных изменений в СО кишечника между больными СРК с повышенным и нормальным уровнем ФК [4]. Это можно объяснить тем фактом, что у включенных в исследование пациентов взятие биопсии проводилось из левой половины ободочной кишки

[4]. По нашим данным у больных СРК отмечается достоверная корреляционная связь между уровнем ФК и активностью неспецифического терминального илеита ($r_s=0,399$, $p<0,0001$). Корреляция ФК с гистологическими признаками заболевания считается «золотым стандартом» для определения его истинного прогностического значения [14]. Нами впервые установлено, что повышенный уровень ФК (>100 мкг/г) является статистически значимым предиктором воспаления СО ТОПК у больных СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99–9,61, $p<0,0001$), одной из причин которого является СИБР (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,79–4,04, $p<0,0001$).

Следует отметить, что у 61% больных СРК в сочетании с СИБР воспалительных изменений в СО ТОПК не обнаружено. Существует гипотеза, согласно которой СИБР не приводит к воспалению СО кишечника у больных СРК или здоровых лиц, если не нарушен кишечный барьер [15]. Установлено, что у части пациентов с СРК повышается проницаемость эпителия тонкой кишки вследствие генетически-обусловленной несостоятельности белков клаудина-1 и окклюдина, которые играют важную роль в регуляции целостности межклеточных контактов [13]. Нарушенная барьерная функция кишечного эпителия способствует проникновению бактериальных метаболитов и токсинов в стенку кишечника [16], что и запускает воспалительный процесс у части больных СРК в сочетании с СИБР.

Заключение

1. У больных СРК в сочетании с СИБР достоверно чаще наблюдается развитие воспалительных изменений в ТОПК, чем у больных СРК без СИБР (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,79–4,04, $p<0,0001$).
2. Повышенный уровень ФК (>100 мкг/г) является статистически значимым предиктором воспаления СО ТОПК у больных СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99–9,61, $p<0,0001$).

Литература | Reference

1. Schmulson M., Bielsa M. V., Carmona-Sánchez R. et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2014. – Vol. 79, N3. – P. 96–134.
2. Sydora M.J., Sydora B. C., Fedorak R. N. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome // *J. Crohns Colitis.* – 2012. – Vol. 6, N2. – P. 207–214.
3. Montalto M., Santoro L., Dalvai S. et al. Fecal calprotectin concentrations in patients with small intestinal bacterial overgrowth // *Dig Dis.* – 2008. – Vol. 26, N2. – P. 183–186.
4. Melchior C., Aziz M., Aubry T. et al. Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study // *United European Gastroenterology Journal.* – 2017. – Vol. 5, N2. – P. 261–269.
5. David L., Babin A., Picos A. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated with Intestinal Inflammation in the Irritable Bowel Syndrome // *Clujul Medical.* – 2014. – Vol. 87, N3. – P. 163–165.
6. Longstreth G.F., Thompson W. G., Chey W. D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, N5. – P. 1480–1491.
7. Francis C.Y., Morris J., Whorwell P. J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1997. – Vol. 11, № 2. – P. 395–402.
8. Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Шифрин О. С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 85–91.
Poluektova Ye.A., Lyashenko O. S., Shifrin O. S., Sheptulin A. A., Ivashkin V. T. Modern methods of studying of human gastro-intestinal microflora // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* – 2014. – Vol.24, N2. – P. 85–91.
9. Schwartz M., Regueiro M. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2011. – Vol.13, N1. – P. 95–100.
10. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol.105, N8. – P. 1789–1794.
11. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И. Роль кальпротектина в диагностике болезней кишечника // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2013. – № 2. – С. 38–40.

- Osipenko M. F., Skalinskaya M. I.* The role of calprotectin in the diagnosis of diseases of the intestine // *Consilium medicum. Gastroenterol.* – 2013. – N2. – P. 38–40.
12. *Öhman L., Törnblom H., Le Neve B. et al.* The pathophysiology and severity of symptoms in IBS patients are not associated with mucosal immune activity as determined by fecal calprotectin // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144, N5: Supplement 1 – P. S-725.
13. *González-Castro A.M., Martínez C., Salvo-Romero E. et al.* Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in Irritable Bowel Syndrome // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 32, N1. – P. 53–63.
14. *Däbritz J., Musci J., Foell D.* Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N2. – P. 363–375.
15. *Nicolas S., Blasco-Baque V., Fournel A. et al.* Transfer of dysbiotic gut microbiota has beneficial effects on host liver metabolism // *Molecular Systems Biology.* – 2017. – Vol. 13, N3. – P. 921.
16. *Barbara G., Zecchi L., Barbaro R. et al.* Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome // *J Clin Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 46, S. – P. 52–55.