

ДІАГНОСТИЧНА ТОЧНІСТЬ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНУ В ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ОРГАНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Пацієнти, які звертаються по медичну допомогу з ознаками ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), часто являють собою справжній діагностичний виклик. Зокрема, відносно неспецифічні клінічні прояви шлунково-кишкової патології ускладнюють розрізнення функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) та органічних захворювань ШКТ (ОЗШКТ), особливо в пацієнтів без ознак ректальної кровотечі або інших тривожних симптомів [1].

Основна відмінність ФГІР від ОЗШКТ полягає в запальній природі останніх [2]. Золотим діагностичним стандартом запального ураження кишківника є ендоскопія з біопсією та гістологією. Проте колоноскопія є інвазивним і дорогим дослідженням, проведення котрого може бути недоцільним у хворих з абдомінальними симптомами, які насправді мають функціональне походження. Тож існує значна потреба в неінвазивному тесті, який легко піддається кількісному визначенню, на підставі чого можна з'ясувати необхідність проведення інвазивного дослідження [3].

Кальпротектин є кальцієзв'язувальним цитозольним білком, що складається з двох субодиниць (S100A8 та S100A9) і секретується переважно нейтрофілами, а також відіграє ключову роль у вродженій імунній відповіді [3-5]. Фекальний кальпротектин (ФК) визнаний сурогатним маркером інтестинального нейтрофільного запалення [4]. Його клінічна значущість ґрунтується на клініко-лабораторних характеристиках: ФК демонструє високу негативну прогностичну цінність, залишається стійким до деградації, спровокованої травними ферментами, та може зберігатися за кімнатної температури до 7 днів [5].

Численні дослідження продемонстрували вірогідне зростання рівня ФК у пацієнтів з активним перебігом запальних хвороб кишківника (ЗХК) порівняно з контролем [6-9]. Окрім того, ФК є надійним маркером для розрізнення ЗХК та синдрому подразненого кишківника [7-9], контролю ефективності лікування ЗХК внаслідок тісного взаємозв'язку зі ступенем загоєння слизової оболонки [3].

Нині бракує досліджень, які розкривають діагностичну точність ФК. Наше дослідження спрямоване на вивчення вірогідних відмінностей ФК у його діагностичній точності в розрізненні ФГІР та ОЗШКТ у пацієнтів молодого й похилого віку.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

Це ретроспективне одноцентрове дослідження проведене в центрі третинної медичної допомоги (Fondazione Policlinico Gemelli, м. Рим, Італія). Пацієнтів відбирали за допомогою реєстру Fecal Calprotectin Register (FCR), який ведеться нашим відділом біохімії. FCR містить ідентифікаційні дані пацієнтів, дати народження, рівні ФК в усіх проаналізованих зразках.

Пацієнтів включали в дослідження, якщо вони здали перший аналіз на ФК протягом січня 2015 р. – червня 2022 р., що було необхідно для забезпечення достатнього періоду спостереження. Якщо від одного й того самого пацієнта отримали декілька зразків ФК, в остаточному аналізі застосовували значення ФК, найближче до дати встановлення кінцевого діагнозу або оцінювання активності хвороби. В остаточний аналіз включали тільки ті зразки ФК, які були виконані протягом 30 днів після ендоскопічного/радіологічного підтвердження ОЗШКТ. У разі ФГІР перевищення 30-денного терміну з моменту проведення тесту ФК до встановлення кінцевого діагнозу не вважали критерієм виключення.

РЕЗУЛЬТАТИ

◆ Досліджувані зразки

У сформованому нами реєстрі FCR за зазначений період часу містилося 13 147 результатів визначень ФК, отриманих від 10 304 пацієнтів. До аналізу не включили 6270 записів, у яких були відсутні дані щодо остаточного діагнозу. Виключили також іще 1763 записи через те, що аналізи ФК були виконані протягом >30 днів після радіологічного/ендоскопічного дослідження, на підставі якого сформульовано кінцевий діагноз ОЗШКТ.

Виключили 1526 записів, отриманих у хворих із підтвердженим діагнозом ЗХК, але без контекстної оцінки активності хвороби. Отже, фінальний розмір досліджуваної когорти становив 745 осіб (316 чоловіків, 429 жінок), середній вік – 48 (від 33 до 63) років.

Слід зазначити, що літні пацієнти мали вищі середні значення ФК, ніж молоді хворі: 72 (25-260)

проти 47 (25-165) мкг/г відповідно ($p < 0,01$). Молоді пацієнти частіше страждали на ЗХК, тоді як рак товстої кишки, поліпи високого ризику, інфекційний коліт, дивертикулярну хворобу частіше діагностували в літніх осіб з ОЗШКТ ($p < 0,01$ у всіх випадках).

◆ ОЗШКТ і ФГІР

Проаналізувавши дані всіх наявних медичних карток, ми встановили, що 256 (34,3%) респондентів страждали на ОЗШКТ. Оскільки ЗХК є найпоширенішою патологією особливо серед молодих пацієнтів, середній відсоток ОЗШКТ був нижчим у старшій групі (20 проти 28,9%; $p < 0,01$). Діарею та ректальні кровотечі частіше діагностували в пацієнтів з остаточно підтвердженими ОЗШКТ, тоді як абдомінальний біль частіше турбував хворих із підтвердженим ФГІР ($p < 0,01$ у всіх випадках).

Середні рівні ФК, лейкоцитів і С-реактивного білка були вірогідно підвищені в пацієнтів з остаточною діагнозом ОЗШКТ порівняно з ФГІР ($p < 0,01$ у всіх випадках).

◆ Діагностична значущість ФК у відрізненні ОЗШКТ від ФГІР залежно від віку

У таблиці 1 наведено чутливість, специфічність, а також позитивні й негативні прогностичні значення ФК для відрізнення ОЗШКТ від ФГІР у загальній когорті та двох різних вікових підгрупах із різними пороговими значеннями. Використовуючи формулу Юдена, ми визначили оптимальне порогове значення ФК як 102 мкг/г для загальної когорти з чутливістю 95,1% (95% довірчий інтервал, ДІ 92,8-96,8) та специфічністю 85,2% (95% ДІ 80,2-89,3). Найкращі порогові значення ФК були досить схожими між двома підгрупами; зокрема, воно становило

ТАБЛИЦЯ 1. Чутливість, специфічність, позитивні та негативні прогностичні значення ФК для відрізнення ОЗШКТ від ФГІР

Граничне значення ФК (мкг/г)	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	Позитивне прогностичне значення (95% ДІ)	Негативне прогностичне значення (95% ДІ)
Загальна когорта				
≤50	77,5 (73,5-81,1)	95,3 (92,0-97,6)	96,9 (94,8-98,2)	68,9 (65,2-72,4)
≤100	94,5 (92,1-96,3)	85,6 (80,6-89,6)	92,6 (90,3-94,4)	89,0 (84,9-92,2)
≤102	95,1 (92,8-96,8)	85,2 (80,2-89,3)	92,4 (90,1-94,2)	90,1 (86,0-93,1)
Вік <65 років				
≤50	78,8 (74,4-82,7)	93,4 (88,8-96,5)	96,2 (93,7-97,8)	67,2 (62,8-71,3)
≤100	94,9 (92,2-96,8)	86,8 (81,0-91,4)	93,9 (91,4-95,7)	89,3 (84,2-92,8)
≤109	95,9 (93,4-97,6)	86,3 (80,4-90,9)	93,7 (91,2-95,6)	90,8 (85,8-94,1)
Вік ≥65 років				
≤50	72,5 (62,5-81,1)	98,7 (92,7-100,0)	98,6 (91,2-99,8)	73,0 (66,2-78,9)
≤98	93,9 (87,1-97,7)	82,4 (71,8-90,3)	87,8 (81,2-92,1)	91,0 (82,3-95,7)
≤100	94,9 (88,5-98,3)	81,1 (70,3-89,3)	86,9 (80,5-91,4)	92,3 (83,5-96,6)

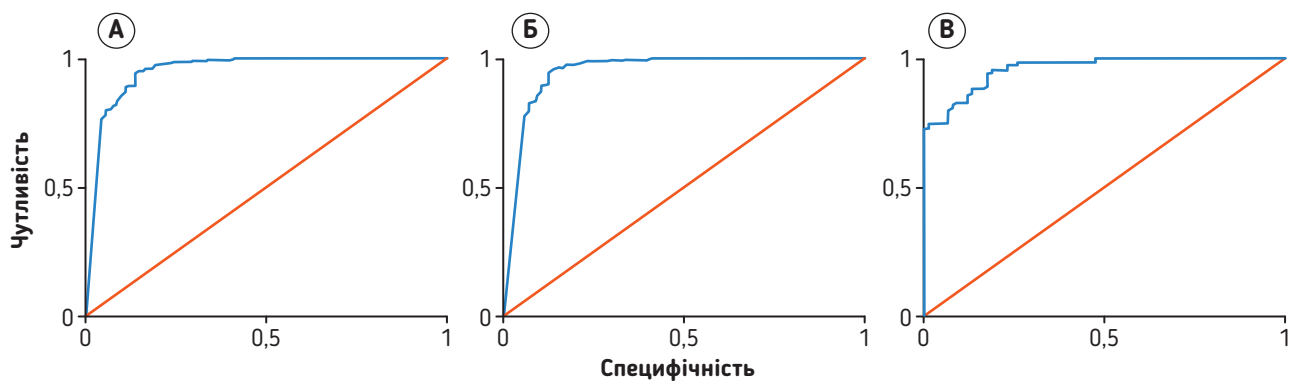


Рис. 1. ROC-аналіз для ФК для відрізнєння ОЗШКТ (включаючи ЗХК) від ФГП у загальній когорті та двох вікових підгрупах: А – загальна когорта; Б – літні хворі; В – молоді пацієнти

109 мкг/г у молодих пацієнтів із чутливістю 95,9% (95% ДІ 93,4-97,66), специфічністю 86,3% (95% ДІ 80,4-90,9) та 98 мкг/г у літніх осіб із чутливістю 93,9% (95% ДІ 87,1-97,7), специфічністю 82,4% (95% ДІ 71,8-90,3).

Крива залежності чутливості від частоти хибно-позитивних висновків (ROC) допомогла визначити площу під кривою (AUC) для ФК 0,95 (95% ДІ 0,88-0,98) для відрізнєння ОЗШКТ (включаючи ЗХК) від ФГП у загальній когорті (рис. 1А); в підгрупі літніх хворих цей показник становив 0,96 (95% ДІ 0,92-0,98), у підгрупі молодих пацієнтів – 0,95 (95% ДІ 0,93-0,97) (рис. 1Б та 1В).

◆ ФК для відрізнєння ОЗШКТ (за винятком ЗХК) від ФГП залежно від віку

Рівень ФК був достовірно вищим у разі ОЗШКТ порівняно з відсутністю цієї патології ($p < 0,011$).

У таблиці 2 наведено дані щодо чутливості, специфічності, а також позитивні й негативні прогностичні значення ФК для відрізнєння ОЗШКТ від ФГП

у загальній когорті та двох різних вікових підгрупах із різними пороговими значеннями, за винятком хворих на ЗХК. Використовуючи формулу Юдена, ми визначили оптимальні порогові значення ФК: ≤ 70 мкг/г для загальної когорти, ≤ 102 мкг/г для молодих осіб і ≤ 45 мкг/г для літніх пацієнтів.

Аналіз ROC допоміг визначити AUC для ФК 0,90 (95% ДІ 0,87-0,93) для відрізнєння ОЗШКТ (без ЗХК) від ФГП у загальній когорті (рис. 2А); в підгрупі молодих хворих – 0,96 (95% ДІ 0,93-0,97) та літніх пацієнтів – 0,95 (95% ДІ 0,89-0,98) (рис. 2Б та 2В).

ОБГОВОРЕННЯ

Наша робота є першою спробою визначення діагностичної точності ФК у когорті пацієнтів похилого віку.

Дотепер існувала обмежена кількість повідомлень, у яких наводилися різні порогові значення ФК для осіб різного віку, причому тільки незначна кількість із них фокусувалася на визначенні

ТАБЛИЦЯ 2. Чутливість, специфічність, позитивні та негативні прогностичні значення ФК для відрізнєння ОЗШКТ (без ЗХК) від ФГП

Граничне значення ФК (мкг/г)	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	Позитивне прогностичне значення (95% ДІ)	Негативне прогностичне значення (95% ДІ)
Загальна когорта				
≤ 50	76,2 (71,8-80,2)	89,4 (80,8-95,0)	97,2 (95,0-98,5)	43,4 (38,9-48,1)
≤ 70	84,4 (80,5-87,7)	82,4 (72,6-89,8)	95,9 (93,7-97,4)	51,9 (45,8-57,9)
≤ 100	93,8 (91,0-95,9)	70,6 (59,7-80,0)	94,0 (91,8-95,8)	69,8 (60,8-77,4)
Вік <65 років				
≤ 50	78,5 (74,1-82,4)	94,4 (90,4-97,1)	96,3 (93,8-97,9)	70,5 (66,4-74,4)
≤ 100	95,0 (92,4-96,9)	87,3 (82,1-91,5)	93,4 (90,8-95,2)	90,3 (85,8-93,5)
≤ 102	95,3 (92,7-97,1)	87,3 (82,1-91,5)	93,4 (90,8-95,3)	90,7 (86,3-93,8)
Вік ≥ 65 років				
≤ 45	73,0 (62,6-81,9)	100,0 (91,8-100,0)	100 (92,0-100,0)	64,2 (56,0-71,6)
≤ 50	73,0 (62,6-81,9)	97,7 (87,7-99,9)	98,5 (90,3-99,8)	63,6 (55,3-71,2)
≤ 100	94,4 (87,4-98,2)	74,4 (58,8-86,5)	88,4 (82,1-92,7)	86,5 (72,8-93,9)

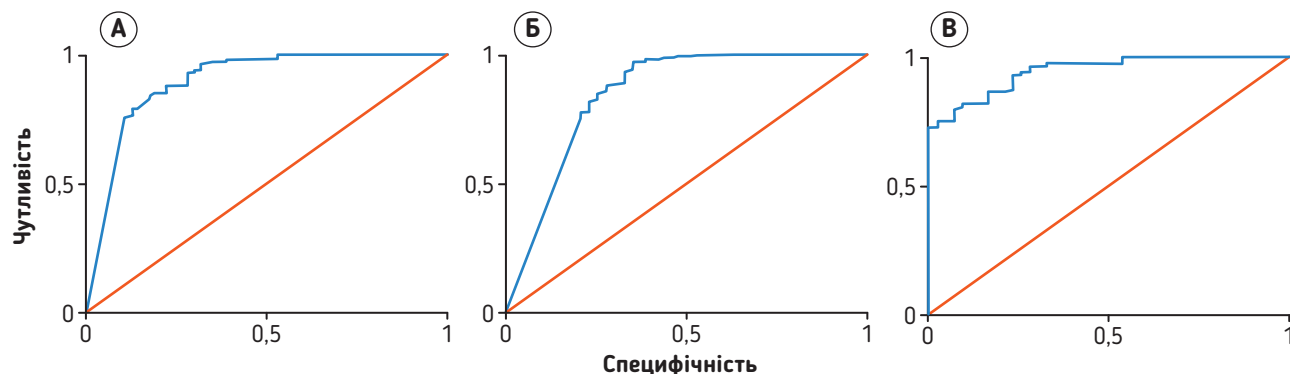


Рис. 2. ROC-аналіз для ФК для відрізнєння ОЗШКТ (без ЗХК) від ФГІР у загальній когорті та двох вікових підгрупах: А – загальна когорта; Б – літні хворі; В – молоді пацієнти

цього показника в здорових осіб [16]. Близько 10 років тому Joshi та співавт. досліджували вікові відмінності значень різних маркерів запалення ШКТ, включаючи ФК, у здорових осіб (n=132) віком 2-86 років. Вони з'ясували, що у 20 досліджуваних віком >60 років медіана ФК становила 27 мкг/г порівняно з 22 мкг/г у 85 осіб 10-59 років і 34 мкг/г у 27 дітей віком 2-9 років [16]. Зважаючи на отримані дані, науковці сформулювали різні вікові референтні діапазони: для дітей віком 2-9 років запропоновано верхнє порогове значення 166 мкг/г; для осіб 10-59 років – 51 мкг/г і для здорових пацієнтів віком >60 років <112 мкг/г [16]. Однак формування когорти «здорових осіб» здійснювали лише на підставі збору анамнезу без проведення жодного ендоскопічного дослідження для підтвердження відсутності ОЗШКТ.

Вищі значення ФК у здорових немовлят пояснюють підвищеною імунологічною стимуляцією антигенами слизової оболонки кишківника [20], підвищеною проникністю кишківника [13].

З іншого боку, запропоновано низку гіпотез, які намагаються пояснити потенційне фізіологічне збільшення значень ФК в осіб похилого віку, але без формування остаточних висновків. Старіння асоційоване з дисбактеріозом кишківника, порушенням кишкового бар'єра й моторики. У поєднанні зі зниженням кишкового імунітету, зміною способу життя та загальним погіршенням стану здоров'я ці чинники можуть призвести до хронічного запалення низького ступеня активності, відомого як «інфламейджинг», або «запальне старіння», що трапляється й у тонкій кишці [15, 16, 21].

У нашій роботі відзначено значне підвищення середніх значень ФК у старшій віковій групі порівняно з молодими пацієнтами. Отримані результати доводять, що ФК має надійну й порівнянну діагностичну цінність у відрізнєнні ОЗШКТ від ФГІР із високою чутливістю та специфічністю в когорті пацієнтів як молодого, так і літнього віку.

Варто зауважити, що вищі рівні ФК можуть спостерігатися за різних позакишкових захворювань, у тому числі ревматичної, дерматологічної та неврологічної патології [22-24]. Зокрема, дедалі більше доказів підтверджують роль осі «кишківник – головний мозок» у патогенезі деяких неврологічних захворювань, переважно хвороб Паркінсона й Альцгеймера, які є типовими станами для похилого віку. У пацієнтів із хворобою Паркінсона виявлено підвищення рівня ФК порівняно з контролем із вірогідною міжгруповою різницею лише в осіб похилого віку (≥61 рік), на що треба звернути увагу [24].

Цікаво, що оптимальні порогові значення для відрізнєння ОЗШКТ від ФГІР були досить схожими в обох вікових підгрупах.

Хоча 50 мкг/г є найпоширенішим пороговим значенням ФК для відрізнєння «нормальних» і «патологічних» результатів, який пропонується більшістю виробників діагностичних наборів, іще немає згоди щодо оптимального порогового значення ФК. Запропоновані різні порогові концентрації для відрізнєння ЗХК від синдрому подразненого кишківника, прогнозування ендоскопічної активності, ремісії та рецидиву, диференціювання ОЗШКТ і ФГІР; цей факт переважно пояснюється гетерогенністю обстеженої популяції [14, 25-27].

Література

Camilli S., et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in discriminating organic-inflammatory gastrointestinal diseases and functional gastrointestinal disorders in older patients. *J. Pers. Med.* 2024; 14 (3): 227. doi: 10.3390/jpm14030227.