

## Korelacja stężenia kalprotektyny i innych wykładników stanu zapalnego u dzieci z dolegliwościami ze strony układu pokarmowego

### The correlation between the concentration of faecal calprotectin and markers of inflammation in children with gastrointestinal disorders

Katarzyna Lewandowska<sup>1</sup>, Olga Ciepiela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Kalprotektyna jest białkiem ostrej fazy, występującym głównie w ziarnistościach i cytoplazmie neutrofilii oraz w mniejszych ilościach w monocytach i makrofagach. W stanach zapalnych jelit obserwuje się wzmożoną migrację neutrofilii z krążenia ogólnego do światła jelita, gdzie neutrofile degranulują uwalniając znaczne ilości kalprotektyny wydalanej z kałem. Oznaczanie kalprotektyny w kale pozwala na nieinwazyjną ocenę stanu zapalnego jelit. Innymi markerami oznaczanymi u pacjentów z zapaleniami jelit mogą być odczyn Biernackiego oraz stężenie białka C-reaktywnego.

**Cel badań:** Ocena korelacji między stężeniem kalprotektyny w kale a innymi wykładnikami stanu zapalnego, takimi jak odczyn Biernackiego (OB), liczba krwinek białych (WBC), surowicze stężenie białka C-reaktywnego (CRP), i ferrytyny, u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Materiał i metody:** Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników badań laboratoryjnych 370 dzieci z podejrzeniem nieswoistego zapalenia jelit. Do oceny korelacji między analizowanymi parametrami (kalprotektyna w kale, OB, WBC, CRP, i ferrytyna w surowicy) zastosowano współczynnik Pearsona.

**Wyniki:** Wykazano dodatnią korelację między stężeniem kalprotektyny w kale a CRP ( $r=0,16$ ;  $p=0,0345$ ), OB ( $r=0,38$ ;  $p<0,0001$ ) i WBC ( $r=0,24$ ;  $p=0,0008$ ) oraz ujemną korelację między stężeniem kalprotektyny w kale a stężeniem ferrytyny ( $r=-0,24$ ;  $p=0,0089$ ) u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit.

**Wnioski:** Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że OB pozwala na bardziej adekwatną ocenę stanu zapalnego u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit, niż CRP czy WBC.

#### Summary

**Introduction:** Calprotectin is an acute phase protein that occurs in large amounts in the granules and cytosolic fluid of neutrophils, and in smaller amounts in monocytes and macrophages. In bowel inflammation, increased neutrophil migration from the circulation to the intestinal lumen is observed as a consequence of mucosal damage. This leads to the release of a significant amount of calprotectin by activated leukocytes in intestine, thereby increasing its concentration in the faeces. This allows the non-invasive assessment of intestinal inflammation. Other markers useful in patients with bowel inflammation are erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein.

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the correlation between the concentration of faecal calprotectin (FC) and other markers of inflammation, such as C-reactive protein (CRP) and ferritin in serum, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and white blood cells (WBC) count and in children with Crohn's disease and ulcerative colitis.

**Material and methods:** This study is based on a retrospective analysis of laboratory results of 370 children suspected of inflammatory bowel disease (IBD). Pearson's coefficient was used to assess the correlation between the parameters.

**Results:** There was a positive correlation between concentration of FC and parameters such as CRP ( $r=0.16$ ;  $p=0.0345$ ), ESR ( $r=0.38$ ;  $p<0.0001$ ) and WBC ( $r=0.24$ ;  $p=0.0008$ ) in children with IBD. There was also a negative correlation between concentration of FC and ferritin ( $r=-0.24$ ;  $p=0.0089$ ) in children with IBD.

**Conclusion:** In this study, ESR turned out to be more adequate than CRP and WBC in detecting inflammation in patients with IBD.

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, kalprotektyna, markery stanu zapalnego, nieswoiste zapalenia jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

**Key words:** calprotectin, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, inflammatory markers, ulcerative colitis,

## Wstęp

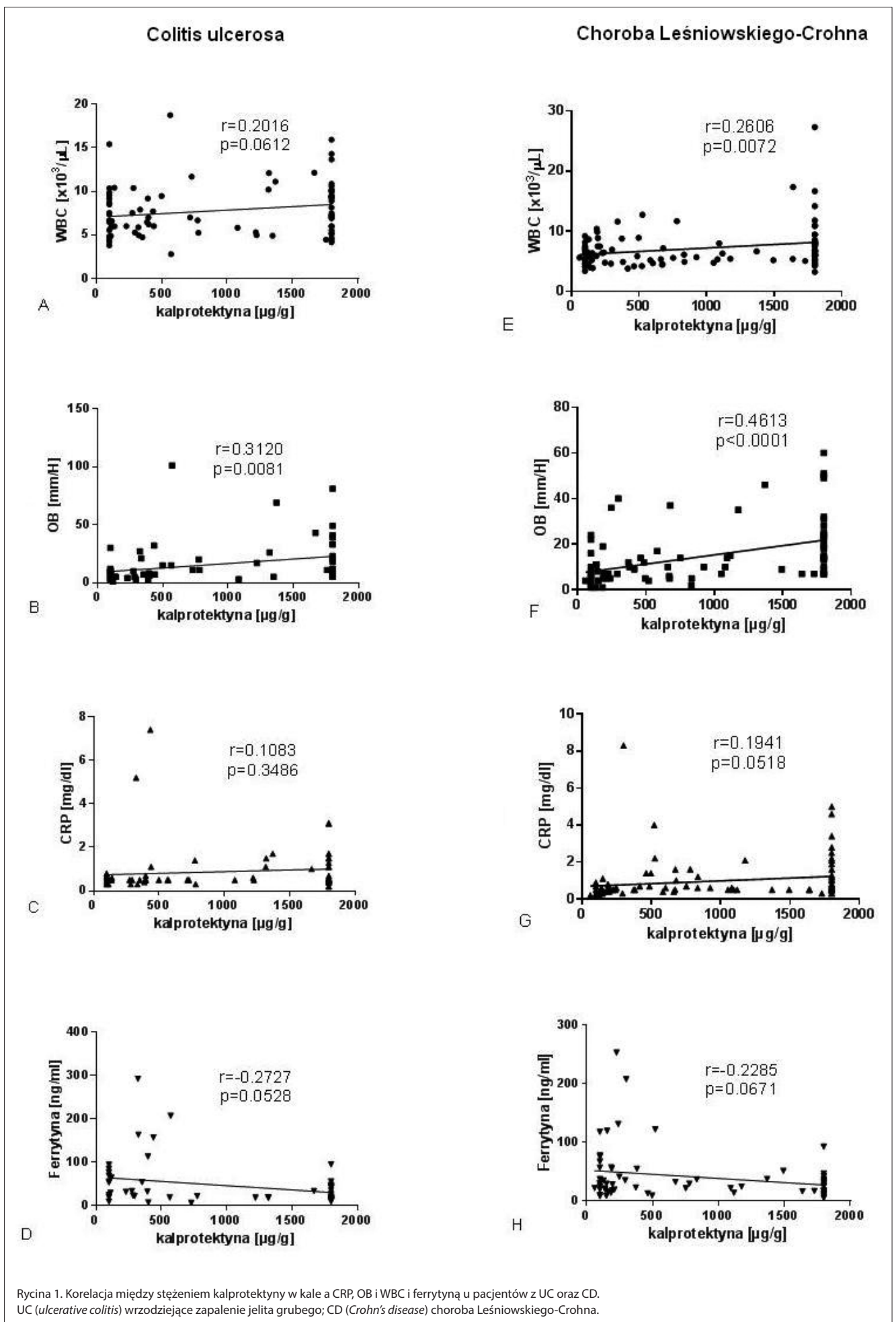
Kalprotektyna jest białkiem ostrej fazy o masie cząsteczkowej 36 kDa należącym do rodziny białek S100. Jest heterodimerem zbudowanym z dwóch hydrofobowych podjednostek: S100A8 i S100A9 występującym głównie w ziarnistościach i cytoplazmie neutrofilii, gdzie stanowi 60% białek cytoplazmatycznych i 5% białek całkowitych. W mniejszych ilościach znajduje się w monocytach i makrofagach [1, 2]. Kalprotektyna jest jednym z regulatorów stanu zapalnego. Posiada zdolność wiązania jonów wapnia, cynku i manganu. Wiązanie jonów wapnia sprawia, że nie ulega ona degradacji proteolitycznej przez mikroflorę bakteryjną i pozostaje stabilna w kale do 7 dni w temperaturze pokojowej oraz nawet do 3 miesięcy w temperaturze -20 °C, co znacznie ułatwia jej przechowywanie i transport oraz obniża koszty badania [2, 3, 4]. W stanach zapalnych jelit obserwuje się wzmożoną migrację neutrofilii z krążenia ogólnego do światła jelita na skutek rozszczelnienia bariery śluzówkowej jelit. Aktywowane leukocyty wydzielają znaczne ilości kalprotektyny, co z kolei powoduje zwiększenie jej stężenia w kale i umożliwia na jego podstawie ocenę stanu zapalnego jelit [5]. Badania naukowe potwierdziły obecność podwyższonego stężenia kalprotektyny w kale (FC; *Faecal Calprotectin*) u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD; *Inflammatory Bowel Diseases*), w porównaniu do osób zdrowych bądź z zespołem jelita drażliwego (IBS; *Irritable Bowel Syndrome*) [2]. Oznaczanie stężenia FC może być zatem przydatne w diagnozowaniu IBD oraz różnicowaniu między IBD a IBS, zarówno u dzieci jak i dorosłych [6]. Kalprotektyna kałowa nie jest jednak biomarkerem swoistym dla IBD. Jej podwyższone stężenie w kale występuje również w nowotworach jelita grubego, ostrym zapaleniu trzustki, aktywnych schorzeniach reumatologicznych, marskości wątroby, a także podczas przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz po znacznym wysiłku [2]. Udowodniono również, że stężenie kalprotektyny w kale ściśle koreluje ze stopniem zaawansowania IBD. Nawrót choroby poprzedza wzrost jej stężenia, natomiast podczas gojenia śluzówki w okresie remisji choroby obserwowana jest normalizacja jej stężenia, co jest wykorzystywane do oceny aktywności choroby zapalnej jelit, prawdopodobieństwa jej nawrotu oraz przebiegu i skuteczności stosowanej terapii [7, 8, 9].

Do nieswoistych chorób zapalnych jelit zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC; *ulcerative colitis*) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD; *Crohn's disease*). Wykrywalność tych chorób stale rośnie, zaś ich przyczyna pozostaje nieznaną. Istotne w etiopatogenezie IBD wydają się być zarówno czynniki środowiskowe, genetyczne oraz immunologiczne. UC i CD należą do chorób przewlekłych i charakteryzują się nawracającym stanem zapalnym jelit. W UC zmiany dotyczą błony śluzowej jelita grubego i odbytnicy, natomiast w przypadku CD zapalenie występuje we wszystkich warstwach jelita i może być zlokalizowane w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Objawy IBD u dzieci i u dorosłych są podobne, lecz postać wczesnodziecięca charakteryzuje się cięższym przebiegiem i trudniejszym uzyskaniem remisji choroby. Zbyt późno rozpoznane lub nieleczone IBD mogą doprowadzić do groźnych powikłań, stąd tak ważne jest możliwie jak najszybsze przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki i wdrożenie leczenia [4, 10].

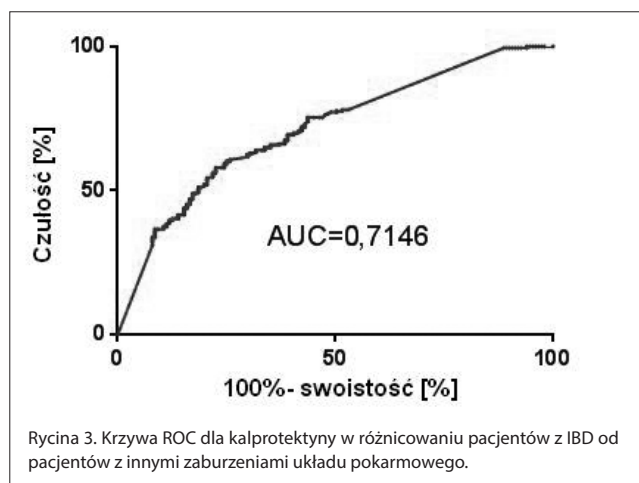
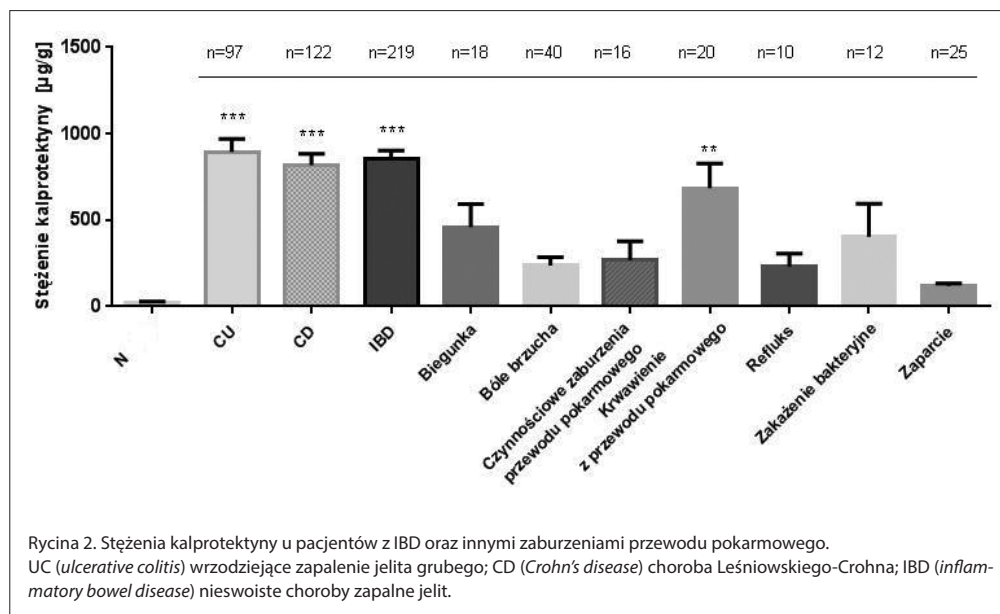
Diagnostyka i monitorowanie przebiegu choroby u pacjentów z IBD stanowi poważne wyzwanie ze względu na wspólne dla obu schorzeń objawy, takie jak: biegunka, ból brzucha, obecność krwi w stolcu, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała oraz niedokrwistość [2]. Złotym standardem w diagnostyce IBD jest badanie endoskopowe z pobraniem wycinka jelita do badania histopatologicznego [11]. Metoda ta ma jednak wiele ograniczeń, a jej przeprowadzenie u dzieci może okazać się problematyczne. Dodatkowo, badanie to należy powtarzać w celu monitorowania aktywności choroby. Kolonoskopii nie należy przeprowadzać u pacjentów będących w aktywnej fazie choroby, gdyż istnieje ryzyko perforacji jelita. Ponadto w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna zmiany zapalne mogą być zlokalizowane w obrębie jelita cienkiego, które jest poza zasięgiem endoskopu. Obecność stanu zapalnego wykrywa się za pomocą wielu badań laboratoryjnych. Należą do nich m.in. ocena stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, odczyn Biernackiego (OB) znany też jako wskaźnik sedymentacji krwinek czerwonych (ESR; *erythrocyte sedimentation rate*), ocena stężenia ferrytyny w surowicy oraz analiza liczby krwinek białych. W chorobach zapalnych jelit, wyniki powyższych badań wykazują odchylenia od wartości referencyjnych, lecz nie są one swoistymi markerami chorób jelit [7]. W praktyce klinicznej do oceny stanu zapalnego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit stosowanych jest wiele parametrów o różnej swoistości względem IBD [14]. Celem tej pracy była ocena korelacji między stężeniem kalprotektyny w kale, a wynikami rutynowo stosowanych, nieswoistych dla zapaleń jelit badań laboratoryjnych pomocnych w ocenie stanu zapalnego, takich jak OB, WBC, stężenie CRP i ferrytyny w surowicy.

## Materiał i metody

Analizą objęto grupę 370 dzieci, w tym 167 dziewczynek i 203 chłopców, przyjętych do Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Warszawie w celu diagnostyki i różnicowania bólu brzucha i zaburzeń czynnościowych jelit. Badanie miało charakter retrospektywny. Pacjenci byli w wieku od 12 miesięcy do 18 lat. Mediana wieku wynosiła 13 lat. Wśród badanych byli chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna (n=122), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (n=97) oraz z innymi zaburzeniami przewodu pokarmowego (n=151). Do ostatniej grupy zaliczono pacjentów z różnymi dolegliwościami takimi jak bóle brzucha (n=40), biegunka o nieustalonej etiologii (n=18), czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego o nieustalonej etiologii (n=16), inne nieswoiste zapalenia przewodu pokarmowego (n=4), krwawienia z przewodu pokarmowego (n=20), refluks żołądkowo-przełykowy (n=10), zakażenia o etiologii *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia* sp., bądź nieznaną (n=12), zaparcia (n=25) oraz pojedyncze przypadki nacieku okołowyrostkowego, zapalenia żołądka, zapalenia przełyku, obserwacji w kierunku zapalenia jelit oraz jeden pacjent z innym niezakaźnym zapaleniem żołądkowo-jelitowym i jelita grubego (n=6). Parametry takie jak CRP, OB, WBC i ferrytyna zostały zmierzone standardowymi metodami w laboratorium klinicznym. Stężenie kalprotektyny w kale oznaczono metodą immunochromatograficzną używając zestawu firmy BÜHLMANN. Wyniki badań pacjentów opracowano statystycznie w programie GraphPad Prism 6 (La Jolla, USA). Do



Rycina 1. Korelacja między stężeniem kalprotektyny w kale a CRP, OB i WBC i ferrytyną u pacjentów z UC oraz CD. UC (*ulcerative colitis*) wrzodziejące zapalenie jelita grubego; CD (*Crohn's disease*) choroba Leśniowskiego-Crohna.



oceny korelacji między parametrami zastosowano współczynnik Pearsona, przyjmując za poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ . Siłę korelacji określono na podstawie wartości współczynnika korelacji, przyjmując wg klasyfikacji J.Guilford'a, że:

- $r=0$  – brak korelacji
- $0,0 < r \leq 0,1$  – korelacja nikła
- $0,1 < r \leq 0,3$  – korelacja słaba
- $0,3 < r \leq 0,5$  – korelacja przeciętna
- $0,5 < r \leq 0,7$  – korelacja wysoka
- $0,7 < r \leq 0,9$  – korelacja bardzo wysoka
- $0,9 < r < 1,0$  – korelacja niemal pełna
- $r=1$  – korelacja pełna

## Wyniki

Średnie stężenie kalprotektyny w kale wynosiło  $852 \pm 49,53$   $\mu\text{g/g}$  u dzieci z IBD,  $818 \pm 65,43$   $\mu\text{g/g}$  u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, natomiast  $895 \pm 75,85$   $\mu\text{g/g}$  u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Stężenie to w grupie pozostałych pacjentów było znacznie niższe i średnio wynosiło  $372$   $\mu\text{g/g}$ , przy medianie  $115$   $\mu\text{g/g}$  (zakres  $30$ - $1800$   $\mu\text{g/g}$ ) ( $p < 0,001$  dla wszystkich grup w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie bez

IBD). Średnie stężenia kalprotektyny w poszczególnych grupach pozostałych pacjentów zostały przedstawione na rycinie 1 i 2. Istotność statystyczną uzyskano u pacjentów z UC, CD, IBD oraz krwawieniem z przewodu pokarmowego w porównaniu z normą (wartość cut-off dla stężenia kalprotektyny w kale wynosiła  $50$   $\mu\text{g/g}$ ). U pacjentów z UC, CD, IBD uzyskano wartość  $p \leq 0,001$  (\*\*\*) zaś u pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego  $p \leq 0,01$  (\*\*). W pozostałych grupach pacjentów nie uzyskano wyników istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ). Średnie wartości stężeń pozostałych markerów stanu zapalnego u chorych z UC, CD oraz pacjentów z innymi zaburzeniami przewodu pokarmowego zostały zestawione w tabeli I.

W celu oceny przydatności oznaczania stężenia kalprotektyny w różnicowaniu pacjentów z IBD od pacjentów z innymi zaburzeniami układu pokarmowego przeprowadzono analizę krzywej ROC. Powierzchnia pod krzywą wyniosła  $0,7146$ , czułość i swoistość metody do różnicowania pacjentów z IBD od innych, z pozostałymi zaburzeniami układu pokarmowego wyniosły odpowiednio  $63,93\%$  i  $68,21\%$  przy wartości odcięcia  $266$   $\mu\text{g/g}$  (ryc. 3). Analiza korelacji między stężeniem kalprotektyny w kale a wykładnikami stanu zapalnego, takimi jak CRP i OB wykazała wyższe wartości współczynnika korelacji dla OB w grupach dzieci z IBD: chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (odpowiednio:  $r=0,38$ ;  $p < 0,0001$ ;  $r=0,46$ ;  $p < 0,0001$ ;  $r=0,31$ ;  $p=0,0081$  dla IBD, CD i UC) niż dla CRP ( $r=0,16$ ;  $p=0,0345$  dla IBD). Nie wykazano korelacji CRP i kalprotektyny u chorych

Tabela I. Stężenia CRP, ferrytyny oraz wartości OB i WBC u pacjentów z UC, CD oraz innymi zaburzeniami przewodu pokarmowego.

Parametr	UC (n=97)	CD (n=122)	Inne zaburzenia przewodu pokarmowego (n=151)
	średnia $\pm$ SEM	średnia $\pm$ SEM	średnia $\pm$ SEM
CRP [mg/dl]	$0,8571 \pm 0,1203$	$0,9446 \pm 0,1136$	$0,7084 \pm 0,0812$
OB [mm/H]	$15,45 \pm 2,163$	$14,17 \pm 1,365$	$12,56 \pm 1,405$
WBC [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]	$7,782 \pm 0,3206$	$7,034 \pm 0,3166$	$8,587 \pm 0,3303$
Ferrytyna [ng/ml]	$48,3 \pm 7,62$	$42,12 \pm 5,52$	$35,34 \pm 4,061$

UC (*ulcerative colitis*) wrzodziejące zapalenie jelita grubego; CD (*Crohn's disease*) choroba Leśniowskiego-Crohna.

Tabela II. Korelacja między stężeniem kalprotektyny w kale a CRP, OB i WBC i ferrytyną u pacjentów z innymi zaburzeniami przewodu pokarmowego.

	Kalprotektyna vs. CRP [mg/dl]		Kalprotektyna vs. OB [mm/H]		Kalprotektyna vs. WBC [x10 <sup>3</sup> /μl]		Kalprotektyna vs. ferrytyna [ng/ml]	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Biegunka (n=18)</b>	0,7838	0,0009	0,6601	0,1537	0,1242	0,6723	-0,0090	0,9832
<b>Bóle brzucha (n=40)</b>	0,1021	0,6431	0,1140	0,6979	-0,0357	0,8626	0,0334	0,8920
<b>Czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego (n=16)</b>	0,1451	0,6704	0,5896	0,2954	0,4657	0,1271	0,0296	0,9445
<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego (n=20)</b>	0,7616	0,0015	0,8123	0,0043	0,2750	0,3213	0,3416	0,4075
<b>Refluks (n=10)</b>	-0,4307	0,5693	-0,4389	0,7107	-0,8730	0,1270	0,6555	0,5449
<b>Zakażenia bakteryjne (n=12)</b>	0,1503	0,6786	-0,6464	0,0833	0,1698	0,6392	-0,0504	0,8900
<b>Zaparcie (n=25)</b>	0,0718	0,8073	0,1887	0,6854	-0,2791	0,2779	-0,0544	0,8665

W tabeli wytłuszczono parametry, dla których wykazano korelację.

z CD i UC ( $r=0,19$ ;  $p=0,0518$ ,  $r=0,11$ ;  $p=0,3486$ ). U pozostałych pacjentów parametrem, który lepiej niż OB korelował ze stężeniem kalprotektyny było CRP (OB  $r=0,43$ ;  $p=0,0008$ ; CRP  $r=0,48$ ;  $p<0,0001$ ). Wartości współczynników korelacji między stężeniami kalprotektyny w kale a CRP, OB i WBC i ferrytyną u pacjentów z innymi zaburzeniami przewodu pokarmowego zostały przedstawione w tabeli II.

Otrzymano zbliżone współczynniki korelacji między stężeniem FC a WBC u dzieci z IBD ( $r=0,24$ ;  $p=0,0008$ ) oraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna ( $r=0,26$ ;  $p=0,0072$ ). U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wykazano korelacji między badanymi parametrami ( $r=0,20$ ;  $p=0,0612$ ). Najwyższą wartość współczynnika korelacji otrzymano u dzieci zdiagnozowanych z innymi schorzeniami ( $r=0,34$ ;  $p=0,0003$ ).

Najwyższą współzależność między stężeniem kalprotektyny w kale a stężeniem ferrytyny zaobserwowano w grupie pacjentów z innymi dolegliwościami ze strony układu pokarmowego ( $r=0,32$ ;  $p=0,0053$ ), zaś u chorych z IBD wykazano ujemną korelację równą  $r=-0,24$ ;  $p=0,0089$  (przy braku korelacji tych parametrów zarówno u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna  $r=-0,23$ ;  $p=0,0671$  jak również u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego  $r=-0,27$ ;  $p=0,0528$ ).

## Dyskusja

Wykazaliśmy, że wzrostowi stężenia kalprotektyny w kale towarzyszy wzrost wartości parametrów takich jak CRP, OB, i WBC. Badania potwierdziły fakt zwiększonego stężenia kalprotektyny kałowej u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit w porównaniu do pacjentów, u których nie stwierdzono IBD. Ze względu na retrospektywny charakter pracy, nie można było uwzględnić stanu klinicznego pacjentów z IBD, stąd nie można odnieść stężenia badanych wykładników stanu zapalnego do etapu choroby. Według literatury wartość stężenia kalprotektyny w kale, przy którym rozpoznaje się stan zapalny jelit waha się w granicach 50-100  $\mu\text{g/g}$  i rośnie wraz z jego nasileniem [11]. W niniejszej pracy górna granica wartości referencyjnych stężenia kalprotektyny dla osób zdrowych wynosiła 50  $\mu\text{g/g}$ . Chang i wsp. badając grupę osób dorosłych z nieswoistymi zapaleniami jelit i zespołem jelita drażliwego uzyskali średnią wartość stężenia kalprotektyny równą  $694,8\pm 685,0$   $\mu\text{g/g}$  u pacjentów z IBD oraz  $85,8\pm 136,1$   $\mu\text{g/g}$

u pacjentów z IBS ( $p<0,0001$ ) [5]. Uzyskana przez tę grupę wartość średniego stężenia kalprotektyny u pacjentów z IBD była niższa niż w naszym badaniu przeprowadzonym u dzieci. Ocena przydatności markerów stanu zapalnego w diagnostyce nieswoistych zapaleń jelit była badana niejednokrotnie. Jak wynika z metaanalizy przeprowadzonej przez Mennnes i wsp., żaden z biomarkerów takich jak CRP, OB czy kalprotektyna nie pozwala na dokładne odróżnienie pacjentów z grupy IBS od IBD i zdrowych. Mimo to, CRP i kalprotektyna okazały się użyteczne w wykluczeniu IBD, natomiast w przypadku OB nie stwierdzono wartości diagnostycznej w rozróżnianiu pacjentów z IBD i IBS, stąd nie zaleca się jego stosowania jako testu przesiewowego w kierunku IBD u pacjentów z objawami IBS [15].

Zaobserwowaliśmy, iż pacjenci z UC mają wyższe stężenia kalprotektyny w kale niż pacjenci z CD. Podobnie wyniki uzyskali Samant i wsp. którzy stwierdzili na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 63 pacjentów, że mediana stężenia kalprotektyny u chorych z UC jest wyraźnie wyższa w porównaniu z CD i wynosi odpowiednio 1800  $\mu\text{g/g}$  oraz 619  $\mu\text{g/g}$  ( $p=0,04$ ) [11]. Uzyskane przez nas wartości różniły się znacząco jedynie w grupie osób z UC (mediana równa 573  $\mu\text{g/g}$  u chorych z UC oraz 492  $\mu\text{g/g}$  z CD). Wykazaliśmy, że u pacjentów z IBD parametrem, który najlepiej korelował ze stężeniem FC był wskaźnik sedymentacji krwinek czerwonych, natomiast u pozostałych pacjentów było to stężenie białka C-reaktywnego. Natomiast w wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach, w których najczęściej analizowano korelację między kalprotektyną a CRP i OB udowodniono znacznie większą przydatność CRP do oceny stanu zapalnego u chorych z IBD w porównaniu z innymi markerami [5,11,14]. Potwierdzają to Samant i wsp. którzy w swoich badaniach uzyskali lepszą korelację z CRP ( $r=0,4$ ;  $p<0,001$ ) niż z OB ( $r=0,21$ ;  $p=0,09$ ). Jednak warto zaznaczyć, że badania te były prowadzone u osób dorosłych [11]. Wyniki badań Dranga i wsp. przeprowadzonych u 103 pacjentów z UC potwierdzają przydatność parametrów laboratoryjnych takich jak CRP, OB i kalprotektyna w różnicowaniu aktywnej i nieaktywnej postaci choroby. Zaobserwowano również wzrost czułości i swoistości oznaczania kalprotektyny przy stosowaniu jej do oceny stanu zapalnego w połączeniu z OB i CRP, co pozwala na uzyskanie mniejszej liczby wyników fałszywie dodatnich oraz ograniczenie liczby wykonywanych kolonoskopii [16].

Wyższa korelacja stężenia kalprotektyny kałowej z OB niż z CRP, którą wykazaliśmy w naszym badaniu może wynikać z faktu, iż kalprotektyna jest globuliną uwalnianą przez aktywowane leukocyty do osocza, a wartość OB zależy od ilości globulin w osoczu, podczas gdy wartość CRP zależy jedynie od produkcji tego białka w wątrobie i adipocytach. Kalprotektyna w stanie zapalnym może być uwalniania nie tylko w świetle jelita ale również w naczyniach z nimi sąsiadującymi, co mogłoby przemawiać za zwiększaniem stężenia tego białka nie tylko w kale ale również z osoczu.

U dzieci z IBD stężenie kalprotektyny w kale ujemnie korelowało ze stężeniem ferrytyny we krwi, zaś dodatnio u pozostałych pacjentów. Może to wynikać z faktu, iż u pacjentów z IBD często występuje niedobór żelaza jako konsekwencja krwawienia z jelit, zaburzenia wchłaniania spowodowanego stanem zapalnym, rzadziej niewydolności jelit bądź niskiej podaży żelaza w diecie [17]. Oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale jest metodą nieinwazyjną i prostą w wykonaniu. Zdaniem Mindemark i wsp., zastosowanie oznaczania stężenia kalprotektyny jako testu przesiewowego może znacząco obniżyć koszty diagnostyki pacjentów z podejrzeniem IBD oraz pozwala na zmniejszenie liczby wykonywanych kolonoskopii co najmniej o połowę [18]. Jest to szczególnie istotne z uwagi na fakt, że 39% wyników kolonoskopii wykonywanych w celu diagnostyki IBD bądź z powodu krwawień z odbytu lub nawracających bólów brzucha, jest prawidłowych [19]. Jednak obecnie biomarkery nie mogą całkowicie zastąpić badań inwazyjnych, w szczególności u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [16]. Podsumowując, można stwierdzić, że uzyskane wyniki potwierdzają większą przydatność oznaczania kalprotektyny w kale w ocenie stanu zapalnego jelit u dzieci z IBD, niż przeprowadzanie badań takich jak OB, oznaczanie WBC czy stężenia w surowicy CRP i ferrytyny.

#### Piśmiennictwo:

- Herrera OR, Christensen ML, Helms RA. Calprotectin: Clinical Applications in Pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 308-321.
- Olender K, Bergmann K, Odrowąż-Sypniewska G. Kalprotektyna w kale jako marker zapalny w nieswoistych zapaleniach jelit. *Diagn Lab* 2012; 48: 433-439.
- Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, et al. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 474-483.
- Eder P, Stawczyk-Eder K, Krela-Kaźmierczak I i wsp. Przydatność oznaczania kalprotektyny w stolcu w chorobie Leśniowskiego i Crohna. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 1-4.
- Chang MH, Chou JW, Chen SM, et al. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2014; 10: 522-526.
- Rosenfeld G, Greenup AJ, Andrew Round A, et al. FOCUS: Future of fecal calprotectin utility study in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8211-8218.

- Tajka B. IBS czy IBD? Przełom w diagnostyce dolegliwości jelitowych. *Diagnosta Laboratoryjny* 2016; 43: 12-15.
- Hoekman DR, Diederens K, Koot BG, et al. Relationship of clinical symptoms with biomarkers of inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 1335-1342.
- Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, et al. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 53-57.
- Kosińska B. Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń jelit. *Nowiny Lekarskie* 2006; 75: 382-388.
- Samant H, Desai D, Abraham P, et al. Fecal calprotectin and its correlation with inflammatory markers and endoscopy in patients from India with inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 431-435.
- Krzysiek E, Iwańczak B. Wskazania do diagnostycznej i terapeutycznej endoskopii przewodu pokarmowego u dzieci. *Prz Gastroenterol* 2010; 5: 183-188.
- Siudzińska A, Łobos M, Szejki A i wsp. Analiza porównawcza wyników oznaczeń laboratoryjnych biomarkerów zapalenia – wskaźnika sedymentacji krwinek czerwonych (ESR) i białka C-reaktywnego (CRP) w stanach zapalnych u pacjentów hospitalizowanych. *Folia Medica Lodziensia* 2013; 40: 207-233.
- Cappello M, Morreale GC. The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 9: 51-62.
- Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444-454.
- Dranga M, Mihai C, Drug V, et al. A rapid test for assessing disease activity in ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 149-155
- Abitbol V, Borderie D, Polin V, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1011.
- Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012; 45: 552-555.
- Kawada PS, O'Loughlin EV, Stormon MO, et al. Are We Overdoing Pediatric Lower Gastrointestinal Endoscopy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001192

#### Autor do korespondencji:

dr n. med. Olga Ciepela

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej  
Wieków Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A  
tel. +48 22 317 95 11  
e-mail: olga.ciepela@wum.edu.pl

Otrzymano: 17.03.2017

Akceptacja do druku: 23.05.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono