

## Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника

А.А. Камалова, Г.А. Гарина, И.Х. Валеева, А.Р. Гайфутдинова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Fecal calprotectin as a marker of inflammatory bowel diseases

A.A. Kamalova, G.A. Garina, I.Kh. Valeeva, A.R. Gaifutdinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Кальпротектин — это кальций- и цинксвязывающий белок, относящийся к семейству белков S100. Этот белок находится преимущественно в цитоплазме нейтрофилов и в меньшей степени в моноцитах и макрофагах, которые могут быть обнаружены в любых органах человека, но преимущественно в крови, спинномозговой жидкости, кале, слюне и синовиальной жидкости. Кальпротектин представляет собой эффективный маркер для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника. Существует связь фекального кальпротектина с эндоскопической активностью воспалительных заболеваний кишечника, однако в доступной литературе имеются значительные различия данных чувствительности и специфичности фекального кальпротектина для прогнозирования эндоскопической активности заболевания. Помимо этого, фекальный кальпротектин можно рассматривать в качестве предиктора гистологического заживления слизистой оболочки и в качестве маркера для оценки ответа на лечение, в том числе хирургическое. Однако до сих пор не существует единого мнения о пороговом значении биомаркера для этих целей. Противоречивые данные представлены в отчетах о фекальном кальпротектине как предикторе рецидива воспалительных заболеваний кишечника. Этот маркер представляется эффективным для выявления рецидива, но нет конкретного порогового значения, следовательно, определение этого маркера не может полностью заменить эндоскопические методы исследования. Кроме того, отмечается внутрииндивидуальная вариабельность концентрации фекального кальпротектина у пациентов, зависящая от возраста, вида вскармливания на первом году жизни, приема препаратов, что значительно затрудняет интерпретацию результатов.

**Ключевые слова:** дети, кальпротектин, чувствительность, специфичность, воспалительные заболевания кишечника.

**Для цитирования:** Камалова А.А., Гарина Г.А., Валеева И.Х., Гайфутдинова А.Р. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 138–143. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-138-143

Calprotectin is a calcium- and zinc-binding protein belonging to the S100 protein family. This protein is found mainly in the cytoplasm of neutrophils, and, to a lesser extent, in monocytes and macrophages, which can be found in any human organs, but mainly in blood, cerebrospinal fluid, feces, saliva, and synovial fluid. Calprotectin is an effective tool for the differential diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS). There is a connection of fecal calprotectin (FC) with the endoscopic activity of IBD, however, the available literature shows significant differences in the sensitivity and specificity of FC for predicting the endoscopic activity of the disease. In addition, FC can be considered as a predictor of histological mucosal healing and as a marker for assessing the response to treatment, including surgical, but there is still no consensus on the threshold value of a biomarker for these purposes. Conflicting data are presented in reports on FC as a predictor of IBD recurrence. FC seems to be effective for detecting relapse, however, there is no specific threshold value, therefore, the marker cannot completely replace endoscopic examination methods. In addition, there is intraindividual variability in the concentration of FC in patients, depending on age, type of feeding in the first year of life, taking medications, which significantly complicates the interpretation of the results.

**Key words:** children, calprotectin, sensitivity, specificity, inflammatory bowel diseases.

**For citation:** Kamalova A.A., Garina G.A., Valeeva I.H., Gayfutdinova A.R. Fecal calprotectin as a marker of inflammatory bowel diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 138–143 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-138-143

С момента первого описания в 1980 г. М.К. Fagerhol кальпротектин получил широкое применение в клинической практике при самых разно-

образных состояниях, начиная от воспалительных заболеваний кишечника и заканчивая функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Кальпротектин — это кальций- и цинксвязывающий белок, относящийся к семейству белков S100, он остается стабильным в течение 4–7 дней при комнатной температуре [1]. Это свойство служит отличным преимуществом для лабораторного маркера. Кроме того, хранение образца при повторном охлаждении до температуры 4 °С может повысить стабильность фекального кальпротектина [2]. Фекальный кальпротектин остается стабильным в течение года при температуре –20 °С [3]. Концентрация фекального кальпротектина зависит от сбора соответствующих образцов кала и анализа с использованием проверенных методов; как правило, измерения проводятся в образцах массой от 50 до 100 мг.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2957-680X e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Гарина Галина Алексеевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4333-8779

Валеева Илдария Хайрулловна — д.б.н., ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3707-6511

Гайфутдинова Алия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1835-5649

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Первые доказательства значения фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника были получены в 90-х годах XX века. A.G. Roseth и соавт. [4]. В 1992 г. предложен способ определения кальпротектина в образцах кала. По данным авторов, уровень фекального кальпротектина у пациентов с язвенным колитом выше, чем у здоровых участников исследования, даже при низкой активности заболевания [5]. Фекальный кальпротектин служит наиболее информативным маркером при скрининговом обследовании пациентов для выявления болезни Крона, у которых имеются маркеры воспаления в крови, такие как С-реактивный белок или повышенная скорость оседания эритроцитов [6]. Минимальное пороговое значение при скрининге на наличие воспалительных заболеваний кишечника фекального кальпротектина составляет 212 мкг/г, что соответствует чувствительности 95% и специфичности 95% [7]. Однако фекальный кальпротектин не обладает идеальной чувствительностью и специфичностью для диагностики воспалительных заболеваний кишечника, при которых вовлечена тонкая кишка [8].

По данным метаанализа, в котором рассматривались возможности применения фекального кальпротектина для дифференциального диагноза воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника, вероятность развития воспалительных заболеваний кишечника составляла менее 1% при концентрации фекального кальпротектина в кале ниже 40 мкг/г или уровне С-реактивного белка ниже 0,5 мг/дл [9]. Поэтому фекальный кальпротектин может быть полезен для исключения воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с симптомами, подобными синдрому раздраженного кишечника, а также для снижения частоты проведения колоноскопии. Исследование фекального кальпротектина рекомендовано всем пациентам с подозрением на язвенный колит для дифференциальной диагностики колита и диареи невоспалительной природы, а также для неинвазивного динамического контроля воспаления [10]. Однако необходимы дополнительные исследования фекального кальпротектина у здоровых и больных с воспалительными заболеваниями кишечника в разных регионах и странах, чтобы определить пороговые значения с максимальной чувствительностью, специфичностью и минимальными ложноположительными результатами для более точной оценки его клинической ценности в диагностике, дифференциальной диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний кишечника. Для повышения диагностической эффективности фекального кальпротектина в оценке активности язвенного колита рекомендовано дополнительное определение С-реактивного белка и клинического индекса активности язвенного колита (PUCAI) [10].

Одной из наиболее серьезных проблем в лечении воспалительных заболеваний кишечника признана

оценка эндоскопической и гистологической активности заболевания. В настоящее время колоноскопия и гистопатологические исследования считаются общепринятыми инструментами для оценки заживления слизистой оболочки кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Было разработано несколько систем оценки активности заболевания на основе результатов колоноскопии и морфологических исследований. Первые доказательства связи между концентрацией фекального кальпротектина и эндоскопической активностью заболевания получены в конце 90-х годов прошлого столетия. A.G. Roseth и соавт. [5] выявили значительную корреляцию между уровнями кальпротектина, эндоскопической и гистологической активностью у пациентов с язвенным колитом. В другом исследовании у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в клинической ремиссии, имевших нормальный уровень фекального кальпротектина (менее 50 мкг/г), обнаружили нормальные результаты колоноскопии [11]. Эти факты указывают на то, что кальпротектин можно рассматривать в качестве биомаркера для оценки эндоскопической активности и заживления слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Представленные результаты стали отправной точкой обширных исследований, которые проводятся до сих пор.

T. Sipponen и соавт. [12] исследовали чувствительность и специфичность фекального кальпротектина в прогнозировании эндоскопической активности болезни Крона. Ученые использовали эндоскопический индекс тяжести болезни Крона (CDEIS) и обнаружили, что уровень фекального кальпротектина 200 мкг/г может прогнозировать эндоскопическую активность болезни Крона с чувствительностью 70% и специфичностью 92% [12]. В другом исследовании CDEIS и индекс активности болезни Мейо были использованы для оценки эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита соответственно. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника была выявлена значительная корреляция между уровнями фекального кальпротектина и эндоскопической активностью заболевания [13]. Напротив, в исследовании G.Y. Melmed и соавт. [14] корреляция между показателями видеокапсульной эндоскопии при воспалительных заболеваниях кишечника и биохимическими маркерами воспаления, включая фекальный кальпротектин, не обнаружена. У взрослых пациентов частота выявления поражений слизистой оболочки кишечника при выполнении видеокапсульной эндоскопии коррелировала с увеличением уровня фекального кальпротектина: при уровне кальпротектина <50 мкг/г частота составила 10%; при уровне кальпротектина 50–100 мкг/г — 25% и при уровне >100 мкг/г — 62% [15].

Таким образом, существуют значительные различия между отчетами о чувствительности и специфичности фекального кальпротектина для прогнозирования эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника. Несомненно, широкий спектр факторов, таких как размер выборки и критерии включения/исключения, переменные предварительного анализа и индексы, используемые для оценки эндоскопической активности, также могут способствовать этим различиям. В настоящее время фекальный кальпротектин не признан очень надежным маркером для прогнозирования эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника, поэтому представляется несколько оптимистичным рассматривать кальпротектин в качестве альтернативы колоноскопии; необходимы дальнейшие исследования. Однако при некоторых обстоятельствах, таких как беременность или пандемии (например, COVID-19), использование фекального кальпротектина для оценки эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника может быть полезным.

Существуют данные, что уровень фекального кальпротектина коррелирует с гистологической активностью язвенного колита, при этом показано, что он может быть предиктором гистологического заживления слизистой оболочки (чувствительность 75%, специфичность 90%, при пороговом значении 171 мкг/г) [16]. В недавнем исследовании индекс Geboes использовался для оценки гистологической активности у пациентов с клинически неактивным язвенным колитом. В другом исследовании был применен индекс Нэнси и отмечены высокая чувствительность (100%) и низкая специфичность (48%) для фекального кальпротектина при пороговом уровне в 72 мкг/г для прогнозирования гистологической активности язвенного колита [17].

Что касается роли фекального кальпротектина в определении ответа на терапию у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получены многообещающие результаты. Например, показано, что уровень фекального кальпротектина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника после лечения препаратами, блокирующими TNF $\alpha$ , можно использовать в качестве предиктора риска клинически активного заболевания в следующем году с чувствительностью 72% и специфичностью 80% [18]. На основании результатов этого исследования был сделан вывод, что сохранение высокого уровня фекального кальпротектина после терапии анти-TNF $\alpha$  может указывать на недостаточный ответ на такое лечение. При применении инфликсимаба уровни фекального кальпротектина могут нормализоваться в течение 2 нед, хотя при исключительно энтеральном питании снижение может быть менее выраженным и происходить в течение более длительного периода — от 6 до 8 нед [19]. У большинства паци-

ентов, независимо от проводимой терапии, уровни кальпротектина остаются несколько повышенными, что указывает на продолжающуюся воспалительную активность на тканевом уровне (гистологическая активность заболевания). Нет единого мнения о том, какой уровень фекального кальпротектина приемлем для прогнозирования исхода лечения пациента, если только он не находится в пределах нормы [20]. Измерение уровня кальпротектина — также неинвазивный способ наблюдения за педиатрическими пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника после хирургического лечения. Изменение уровня фекального кальпротектина может быть вспомогательным звеном для определения сроков проведения колоноскопии в послеоперационном периоде. Так, в отсутствие симптоматики и при нормальном уровне фекального кальпротектина проведение колоноскопии можно отложить [21]. Таким образом, мониторинг концентрации фекального кальпротектина может помочь в определении сроков последующей эндоскопии. При нормальном его уровне и в отсутствие у пациента клинических проявлений эндоскопия может быть отложена или, наоборот, пациенту с клиническими проявлениями и повышенным уровнем фекального кальпротектина настоятельно рекомендуется эндоскопическое обследование [21].

Первые доказательства эффективности уровня фекального кальпротектина в прогнозировании рецидива были представлены к началу 2000-х годов. По данным J.A. Tibble и соавт. [22], этот показатель имеет чувствительность 90% и специфичность 83% при пороговом значении 50 мкг/г для прогнозирования рецидива воспалительных заболеваний кишечника. Обнаружено, что уровень фекального кальпротектина у пациентов с рецидивом выше, чем у пациентов в ремиссии [22]. F. Costa и соавт. [23] показали большую эффективность фекального кальпротектина для прогнозирования рецидива при язвенном колите: чувствительность 89% и специфичность 82% для язвенного колита; чувствительность 87% и специфичность 43% для болезни Крона при пороговом значении 150 мкг/г.

В то же время существуют исследования, в которых сообщается о более низкой эффективности фекального кальпротектина для прогнозирования рецидива воспалительных заболеваний кишечника. Так, D. Laharie и соавт. [24] выявили, что для язвенного колита чувствительность составляет 41%, специфичность 85% при пороговом значении 250 мкг/г, для болезни Крона чувствительность 61% и специфичность 48% при пороговом значении 130 мкг/г. Фекальный кальпротектин показал относительно низкую чувствительность и специфичность в качестве предиктора рецидива язвенного колита (чувствительность 54%, специфичность 69% и при пороговом значении 135 мкг/г) [25]. Согласно данным метаанализа фекальный кальпротектин обладает чувствительно-

стью 75% и специфичностью 77% в прогнозировании рецидива язвенного колита. Минимальный возраст пациентов в исследованиях, включенных в метаанализ, был 16 лет, максимальный — 82 года [26].

Согласно данным Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО), а также клиническим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) по ведению болезни Крона, определение уровня фекального кальпротектина особенно полезно для мониторинга ремиссии или рецидива воспалительных заболеваний кишечника, хотя конкретное пороговое значение для определения рецидива не установлено [27]. Согласно обновленным (2020 г.) рекомендациям по болезни Крона, чем ближе значение фекального кальпротектина к 50 мкг/г, тем выше вероятность полного эндоскопического заживления [28, 29]. В отличие от болезни Крона при язвенном колите рекомендуется проводить эндоскопическую оценку у пациентов в стадии клинической ремиссии с концентрацией фекального кальпротектина  $>250$  мкг/г, поскольку это значение более точно прогнозирует воспаление слизистой оболочки [30]. При наличии повторных высоких уровней фекального кальпротектина следует рассмотреть возможность проведения эндоскопии. Оптимальный интервал для последующего наблюдения за уровнем фекального кальпротектина не установлен и должен определяться индивидуально. Таким образом, несмотря на то что определение фекального кальпротектина является простым и неинвазивным методом диагностики, он не обладает достаточной ценностью в прогнозировании рецидива воспалительных заболеваний кишечника.

К недостаткам метода можно отнести значительную внутрииндивидуальную вариабельность концентрации маркера у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что может приводить к ошибочной интерпретации этого показателя [31]. На концентрацию фекального кальпротектина влияет прием лекарственных препаратов. Так, прием нестероидных противовоспалительных средств может повышать концентрацию фекального кальпротектина более чем в 2 раза [32]. Ингибиторы протонной помпы также способны значительно повышать его концентрацию [33]. Высокая частота применения перечисленных препаратов может рассматриваться как серьезное ограничение для использования фекального кальпротектина в качестве маркера воспаления. Поэтому у тех, кто регулярно принимает эти лекарственные препараты, результаты теста на фекальный кальпротектин могут быть недостоверными. Концентрация фекального кальпротектина также сильно варьирует в процессе подготовки к колоноскопии и в течение нескольких дней после илеоколоноскопии, что затрудняет интерпретацию результатов [34].

Уровень фекального кальпротектина может также повышаться при некоторых других заболеваниях, среди которых колоректальный рак, инфекционная диарея, целиакия, дивертикулярная болезнь, анкилозирующий спондилоартрит, панкреатит, гастроэзофагеальный рефлюкс и пищевая аллергия [35]. Показано, что менструальное или носовое кровотечение, а также анальные трещины и геморрой влияют на уровень фекального кальпротектина. Кровопотери более 100 мл достаточно, чтобы его уровень превысил референсные значения, однако такое исследование проводилось только у взрослых пациентов [36].

Концентрация фекального кальпротектина зависит от гестационного срока и возраста ребенка. При определении уровня фекального кальпротектина у маленьких детей необходимо учитывать, что его концентрация может искусственно увеличиваться на 30% за счет поглощения воды подгузником [37]. У глубоконедоношенных детей определяются особенно низкие концентрации фекального кальпротектина [38]. Уровни фекального кальпротектина у здоровых недоношенных младенцев были выше, чем у взрослых и детей более старшего возраста [39]. Для доношенных детей младше 3 мес средние уровни фекального кальпротектина составили от 145 до 277 мкг/г (от 46 до 109 мкг/г) [40]. У недоношенных детей и младенцев младше года уровень фекального кальпротектина может быть повышен без известной причины. Поэтому до тех пор, пока не будет установлен нормальный диапазон для этой возрастной группы, уровни фекального кальпротектина следует интерпретировать с особой осторожностью. У детей старше 4 лет могут использоваться значения 50 мкг/г, как и у взрослых, хотя у здоровых детей уровни фекального кальпротектина могут достигать 100 мкг/г или даже выше [41]. Уровни фекального кальпротектина в кале у здоровых младенцев и детей младше 4 лет выше, чем у взрослых, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для определения допустимого верхнего предела для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей [42].

## Заключение

Принимая во внимание все перечисленное, можно сделать следующие выводы:

- концентрация фекального кальпротектина может быть использована для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника, так как обладает достаточной чувствительностью и специфичностью;
- фекальный кальпротектин не может быть использован для дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, а также для выявления распространенности воспалительного процесса;
- фекальный кальпротектин можно рассматривать в качестве биомаркера для оценки эндоскопиче-

ской активности и заживления слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. При пороговом значении 200 мкг/г кальпротектина возможно прогнозировать эндоскопическую активность болезни Крона;

- фекальный кальпротектин может быть предиктором гистологического заживления слизистой оболочки при язвенном колите (чувствительность 75%, специфичность 90%);

- фекальный кальпротектин не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью для прогнозирования рецидива язвенного колита и болезни Крона и не может рассматриваться как альтернатива колоноскопии;

- некоторые патологические процессы, а также прием определенных препаратов могут значительно

изменять уровень фекального кальпротектина, что необходимо учитывать при интерпретации данного показателя;

- фекальный кальпротектин может быть полезен при определении ответа на терапию (в том числе после хирургического лечения), а также в прогнозировании исхода заболевания, однако до сих пор нет единого мнения относительного порогового значения для этого параметра;

- в последние годы в некоторых исследованиях сообщалось, что фекальный кальпротектин может быть использован для выбора стратегий лечения. В актуальных клинических рекомендациях ESPGHAN не рекомендуется использовать уровень фекального кальпротектина в качестве прогностического маркера при остром язвенном колите.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Naess-Andresen C.F., Egelandsdal B., Fagerhol M.K. Calcium binding and concomitant changes in the structure and heat stability of calprotectin (L1 protein). *Clin Mol Pathol* 1995; 48: 278–284. DOI: 10.1136/mp.48.5.m278
2. Haisma S.M., van Rheenen P.F., Wagenmakers L., Muller K.A. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Arch Dis Child* 2019; 105: 1–3. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316584
3. Oyaert M., Van den Bremt S., Boel A., Bossuyt X., Van Hoovels L. Do not forget about pre-analytics in faecal calprotectin measurement! *Clin Chim Acta* 2017; 473: 124–126. DOI: 10.1016/j.cca.2017.08.025
4. Roseth A.G., Fagerhol M.K., Aadland E., Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793–798. DOI: 10.3109/00365529209011186
5. Roseth A.G., Aadland E., Jahnsen J., Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58: 176–180. DOI: 10.1159/000201441
6. Levine A., Turner D., Pfeffer Gik T., Amil Dias J., Veres G., Shaoul R. et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in New Onset Pediatric Crohn's Disease: evaluation of the Porto IBD Group «Growth Relapse and Outcomes with Therapy» (GROWTH CD) Study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 278–285. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437735.11953.68
7. Degraeuwe P.L., Beld M.P., Ashorn M., Canani R.B., Day A.S., Diamanti A. et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 339. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000615
8. Khaki-Khatibi F., Qujeq D., Kashifard M., Moein S., Maniati M., Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 556–565. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.025
9. Menees S.B., Powell C., Kurlander J., Goel A., Chey W.D. 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. DOI: 10.1038/ajg.2015.6
10. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Язвенный колит. Утверждены Министерством здравоохранения РФ в 2021 году. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2021: 17. <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/YAK%20дети%201.06.2021.pdf> / Ссылка активна на 03.08.2023. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ulcerative colitis. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021: 17. (in Russ.)]
11. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017–1020. DOI: 10.1080/00365520410007971
12. Sipponen T., Savilahti E., Kolho K.L., Nuutinen H., Turunen U., Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40–46. DOI: 10.1002/ibd.20312
13. Vieira A., Fang C.B., Rolim E.G., Klug W.A., Steinwurz F., Rossini L. et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes* 2009; 2: 221. DOI: 10.1186/1756-0500-2-221
14. Melmed G.Y., Dubinsky M.C., Rubin D.T., Fleisher M., Pasha S.F., Sakuraba A. et al. Utility of video capsule endoscopy for longitudinal monitoring of Crohn's disease activity in the small bowel: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 947–955. DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.035
15. Egea Valenzuela J., Pereñíguez López A., Pérez Fernández V., Alberca de Las Parras F., Carballo Álvarez F. Fecal calprotectin and C-reactive protein are associated with positive findings in capsule endoscopy in suspected small bowel Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 394–400. DOI: 10.17235/reed.2016.4318/2016
16. Theede K., Holck S., Ibsen P., Ladelund S., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A.M. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1929–1936. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.038
17. Walsh A., Kormilitzin A., Hinds C., Sexton V., Brain O., Keshav S. et al. Defining faecal calprotectin thresholds as a surrogate for endoscopic and histological disease activity in ulcerative colitis—a prospective analysis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 424–430. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy184

18. Molander P., af Björkstén C.G., Mustonen H., Haapamäki J., Vauhkonen M., Kolho K.L. et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFalpha blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2011–2017. DOI: 10.1002/ibd.22863
19. Hamalainen A., Sipponen T., Kolho K.L. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5166–5171. DOI: 10.3748/wjg.v17.i47.5166
20. Sipponen T., Kolho K. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 872–877. DOI: 10.3109/00365521003782389
21. Amil-Dias J., Kolacek S., Turner D., Pæregaard A., Rintala R., Afzal N.A. et al. IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). Surgical management of Crohn disease in children: guidelines from the paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 818–835. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001562
22. Tibble J.A., Sigthorsson G., Bridger S., Fagerhol M.K., Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15–22. DOI: 10.1053/gast.2000.8523
23. Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L., Bellini M., Romano M.R., Sterpi C. et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364–368. DOI: 10.1136/gut.2004.043406
24. Laharie D., Mesli S., El Hajbi F., Chabrun E., Chanteloup E., Capdepon M. et al. Prediction of Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 462–469. DOI: 10.1111/j.1365–2036.2011.04778.x
25. Hart L., Chavannes M., Kherad O., Maedler C., Mourad N., Marcus V. et al. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 14: 46–52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz107
26. Li J., Zhao X., Li X., Lu M., Zhang H. Systematic review with meta-analysis: fecal calprotectin as a surrogate marker for predicting relapse in adults with ulcerative colitis. *Mediators Inflamm* 2019; 28: 11. DOI: 10.1155/2019/2136501
27. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., Griffiths A., Levine A., Escher J.C. et al. European Crohn's and Colitis Organisation, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179–1207. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005
28. van Rheenen P.F., Aloï M., Assa A., Bronsky J., Escher J.C., Fagerberg U.L. et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis* 2020; 15: 171–194. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijaa161
29. Kolho K., Alfthan H. Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0–18 years. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 1024–1027. DOI: 10.1080/00365521.2020.1794026
30. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A.M., de Carpi J.M., Bronsky J. et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: acute severe colitis — an evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 292–310. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002036
31. Moum B., Jahnsen J., T. Bernklev. Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1091–1092. DOI: 10.1002/ibd.21136
32. Meling T.R., Aabakken L., Røseth A., Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 339–344. DOI: 10.3109/00365529609006407
33. Poullis A., Foster R., Mendall M.A., Shreeve D., Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 573–574. DOI: 10.1097/00042737–200305000–00021
34. Kolho K. L., Alfthan H., Hamalainen E. Effect of bowel cleansing for colonoscopy on fecal calprotectin levels in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 751–753. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825f4c77
35. Alibrahim B., Aljasser M.I., Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: a mini-review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 157–163. DOI: 10.1155/2015/950286
36. Fagerberg U.L., Löf L., Merzoug R.D., Hansson L.O., Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468–472. DOI: 10.1097/00005176–200310000–00013
37. Olafsdottir E., Aksnes L., Fluge G., Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 45–50. DOI: 10.1080/080352502753457932
38. Zoppelli L., Güttel C., Bittrich H.J., Andrée C., Wirth S., Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology* 2012; 102: 68–74. DOI: 10.1159/000337841
39. Josefsson S., Bunn S. K., Domellof M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 407–413. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3180320643
40. Kapel N., Campeotto F., Kalach N., Baldassare M., Butel M.J., Dupont C. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 542–547. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72
41. Koninckx C.R., Donat E., Benninga M.A., Broekaert I.J., Gottrand F., Kolho K.L. et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 617–640. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003046
42. Velasco Rodríguez-Belvis M., Viada Bris J.F., Plata Fernández C., García-Salido A., Asensio Antón J., Domínguez Ortega G. et al. Normal fecal calprotectin levels in healthy children are higher than in adults and decrease with age. *Paediatrics Child Health* 2019; 25: 286–292. DOI: 10.1093/pch/pxz070

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

# Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

# Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.