

## ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Е.Д. Вълкова, М.Д. Господинова, И.Т. Тодоров

Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна, Болгария

### Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections

E.D. Vlkova, M.D. Gospodinova, I.T. Todorov

Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria

#### Резюме

*Введение:* острые кишечные инфекции с гуарейным синдромом занимают лидирующее место в инфекционной патологии в мировом масштабе. Разнообразие возбудителей заставляет искать индивидуальный диагностический и терапевтический подход к пациентам. Рутинные бактериологические и вирусологические методы занимают продолжительное время до получения результатов, поэтому введение дополнительных лабораторных показателей, помогающих клиницистам при дифференциальной диагностике, было бы практически важным. Один из таких маркеров – фекальный кальпротектин.

*Цель:* изучение роли фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций с гуарейным синдромом.

*Материалы и методы:* проанализированы различные литературные источники по указанной проблеме, доступные в национальной и международной медицинской литературе.

*Результаты:* представлены данные относительно структуры, функциональной активности и диагностической роли фекального кальпротектина при кишечных инфекциях.

*Заключение:* исследование фекального кальпротектина помогает дифференциально-диагностическому процессу у пациентов с острыми кишечными инфекциями, коррелируя с бактериальной этиологией заболевания.

**Ключевые слова:** фекальный кальпротектин, гуарейная, кишечные инфекции, бактерии, маркер.

#### Abstract

*Infectious diarrhea takes a leading position in all infectious diseases worldwide. As a result of the pathogens diversity, patient-specific diagnosis and treatments are needed. Additional laboratory tests are crucial for differentiation among pathogens, as routine bacteriological and virological methods are time-consuming. One of them is fecal calprotectin.*

*Aim:* examination of the potential role of fecal calprotectin in infectious diarrhea.

*Materials and methods:* the national and international medical literature sources were analyzed.

*Results:* the data regarding fecal calprotectins' structure, functional activity and diagnostic value are presented.

*Conclusions:* the study of fecal calprotectin, as a correlative biomarker of bacterial gastroenteritis, can be helpful for clinicians with diagnostic approach to the patient.

**Key words:** fecal calprotectin, diarrhea, bacterial gastroenteritis, biomarker.

Несмотря на существенный прогресс в технологиях и инновациях в XXI в., инфекционный гастроэнтерит продолжает оставаться основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Ежегодно глобально регистрируются 2,7 млрд случаев диареи [1], из них 1,7 млн заканчиваются летально [2]. Основная группа риска – дети до 5 лет, у которых кишечные инфекции являются причиной смерти в 9% случаев, занимая второе место после пневмонии [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый день от диареи умирают 2195 детей – смертность, много-

кратно превышающая таковую от СПИДа, малярии и кори вместе взятых в соответственной возрастной группе [4].

Этиологический спектр острых кишечных инфекций включает вирусы, бактерии и паразиты. Различные исследования указывают, что вирусные агенты представляют ведущую причину диареи среди населения развитых стран, вызывая заболевания лёгкой степени тяжести со значительно более низкой летальностью [5]. Бактерии и паразиты как возбудители доминируют в развивающихся странах и нередко являются

причиной развития «хронической» персистирующей диареи [6].

Несмотря на широкий этиологический спектр, большинство кишечных инфекций протекают со сходной клинической симптоматикой. Согласно Консенсусу Болгарского общества по инфекционным болезням, диарея представляет клинический симптом, при котором наблюдаются 3 или более дефекации за 24 ч фекальными массами, изменёнными в цвете, количестве или консистенции с или без наличия патологических примесей (слизь или кровь). Критерии инфекционной диареи включают наличие острого диарейного синдрома (с длительностью до 14 дней) и один или несколько из следующих симптомов: боль в животе, тошнота, рвота, тенезмы в сочетании с интоксикацией и/или эпидемиологическими данными [7]. Соответственно, постановка этиологического диагноза только на базе клинической картины невозможна. С другой стороны, рутинно используемые лабораторные методы (копрокультура, тесты для выявления вирусных антигенов или бактериальных токсинов), требуют значительных финансовых вложений и определённого количества технологического времени до получения результатов, что может замедлить диагностический процесс и нередко становится причиной гиподиагностики (50–60% из всех кишечных инфекций остаются этиологически неуточненными) [8]. Ожидание микробиологических результатов в определённых ситуациях ведёт к иницированию часто излишней антибактериальной терапии, что приводит к потенцированию микробной резистентности, аллергии организма и к значительным расходам лечебного заведения. В противовес этому предложенная некоторыми авторами тактика «watch and wait» несет опасность генерализации инфекционного процесса и развития септических состояний со значительной летальностью [9].

Учитывая вышеперечисленное, на современном этапе развития инфектологии имеет место необходимость введения в клиническую практику лабораторных тестов, позволяющих проводить своевременную дифференциальную диагностику между бактериальными и вирусными кишечными инфекциями. Показатель, отвечающий этому условию и интенсивно изучаемый в последние годы, — фекальный кальпротектин (ФК). Несмотря на то, что он описан ещё в 1980 г. М. Фагерхолом и соавт. [10], его клиническое значение и роль в практике устанавливаются только сейчас.

Кальпротектин представляет собой гетеродимер S100A8 и S100A9 протеинов с молекулярной массой 36 kD (рис. 1) [11].



Рис. 1. Структура кальпротектина. S100A8 показан зелёным, S100A9 — синим. Кальциевые ионы выделены жёлтым, натриевые — фиолетовым [11]

Комплекс S100A8/S100A9 активен преимущественно экстрацеллюлярно. Соединение с 6 атомами кальция обеспечивает стабильность гетеродимера по отношению к протеолитическим и микробным энзимам, а конъюгация с ионами цинка и марганца представляет его главную функцию. Конкуренционное комплексообразование с металлами лежит в основе антимикробного эффекта кальпротектина, так как марганец и цинк выступают как кофакторы в бактериальных антиоксидантных ферментах, позволяющих микроорганизмам противодействовать нейтрофильному оксидативному стрессу в процессе интестинального воспаления [12, 13] и, соответственно, имеют жизненно важное значение для бактериального роста и развития (рис. 2) [13].

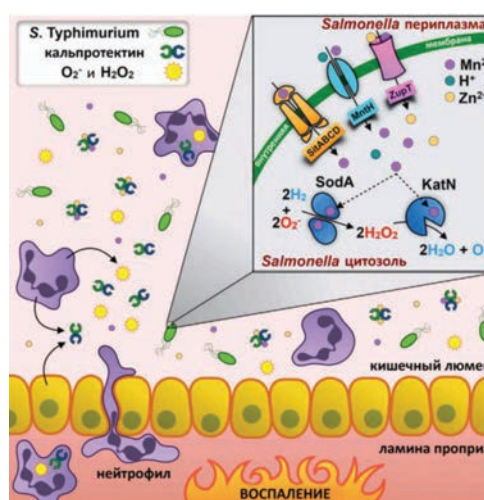


Рис. 2. Конъюгация кальпротектина с ионами металлов

В процессе воспаления нейтрофилы образуют активные формы кислорода, имеющие антибактериальное действие. Одновременно с этим они также выделяют кальпротектин, обладающий высоким аффинитетом к свободным ионам цинка и марганца. В результате получающейся нутриент-

ной конкуренции бактерии оказываются не способны синтезировать антиоксидантные ферменты и противодействовать оксидативному стрессу, в результате чего гибнут [13].

Кальпротектин локализован главным образом в нейтрофильных гранулоцитах, составляя 50% цитозольных протеинов [14]. В ограниченных количествах может быть открыт также в моноцитах, макрофагах, ороговевающем и неороговевающем эпителии [15]. Вскоре после его открытия исследовательский интерес был направлен на изучение его плазменной концентрации при различных патологиях. И только в последние годы учёные обращают внимание на значение фекального кальпротектина в клинике кишечных заболеваний [16].

Нейтрофильный хемотаксис в слизистой кишечника (характерная черта развивающегося локального воспалительного процесса) ассоциируется с экскрецией высоких доз кальпротектина. Устойчив к протеолитической деградации и стабилен при комнатной температуре до 7 дней, его количественные значения легко могут быть измерены в стуле [17]. Для этой цели возможно использование количественных, полуколичественных иммунохроматографических методик и ELISA с тождественными результатами. Референтное значение для лиц 10–59 лет составляет до 50 мкг/г, для детей до 9 лет <166 мкг/г, для индивидов старше 60 лет <112 мкг/г. Вероятно, подобная динамика в значениях ФК является результатом различий в проницаемости интестинальной слизистой и в составе кишечного микробиома [18].

На данный момент ФК как часть лабораторного скрининга пациентов с inflammatory bowel disease (IBD) рутинно исследуется в гастроэнтерологии. В последние годы различные авторы предлагают введение данного маркера и в инфектологию, главным образом у пациентов с острым диарейным синдромом.

Первое проспективное исследование в подобном качестве было проведено в Германии. Y.M. Shastri et al. проанализировали динамику значений ФК у 2383 взрослых пациентов с острой диареей. Авторы показывают высокий уровень корреляции между повышенными значениями ФК и бактериологически доказанными случаями острой диареи с чувствительностью и специфичностью 83% и 87% соответственно [19]. Эксперимент под авторством J. Sykora et al., охватывающий педиатрическую популяцию, устанавливает прямо пропорциональную зависимость между высокими значениями ФК и кишечными инфекциями с бактериальным генезом ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%BDkora%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=2041210393](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%BDkora%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2041210393) чувствительность и 88% специфичность) при ка-

тегоричном отсутствии динамики в его уровне у пациентов с рота-, норо- или другими типами вирусных гастроэнтеритов [20]. В 2013–2014 гг. И.К. Кессаева и др. анализируют 192 образца стула детей с остро наступившим диарейным синдромом, подтверждая результаты вышеописанных научных исследований – чувствительность и специфичность к бактериальному генезу диареи 77,2% и 96,6% соответственно [21].

Chien-Chang Chen et al. впервые анализируют роль ФК как маркера, способного отразить тяжесть бактериально обусловленных инфекционных диарей (см. рис. 3 и 4) [22].

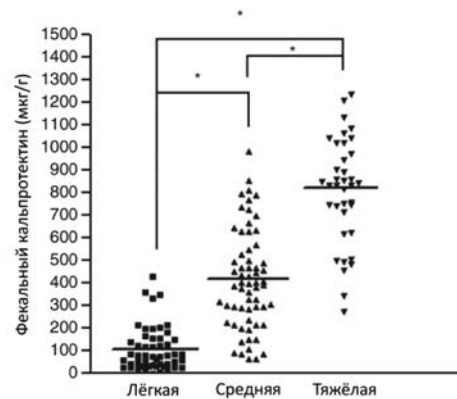


Рис. 3. Уровень ФК у детей с вирусными и бактериальными гастроэнтеритами и у здоровых контролей [22]

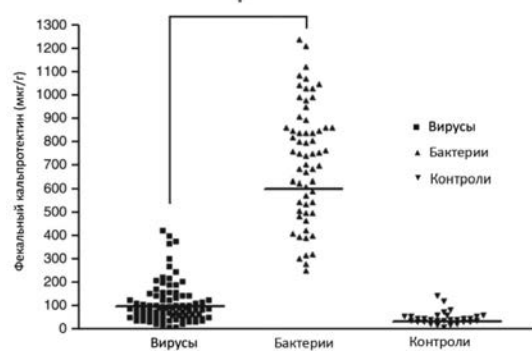


Рис. 4. Уровень ФК в зависимости от степени тяжести гастроэнтерита [22]

Исследования роли ФК при острых кишечных инфекциях с диарейным синдромом продолжают, что позволяет открывать новые горизонты в практическом его приложении. Лавинообразно повышающаяся заболеваемость Clostridium difficile (CD) колитом (в США – до 450 000 новых случаев в год, сопровождающиеся смертностью в 29 000 случаях) [23] стимулируют учёных искать точные показатели рецидивов и осложнений [24]. В работе Jieun Kim et al., включающей 80 пациен-

тов в возрасте 49–79 лет, установлено, что значение ФК сигнификантно выше у пациентов с тяжёлыми формами CD-колита (со средним значением 1391 мкг/г), а в группе с легко протекающим заболеванием средние значения едва достигали 188,2 мкг/г (рис. 5) [25]. Корреляция ФК с клинической формой CD-инфекции имеет практическую пользу, так как позволяет на раннем этапе заболевания выбрать специфичный терапевтический подход.

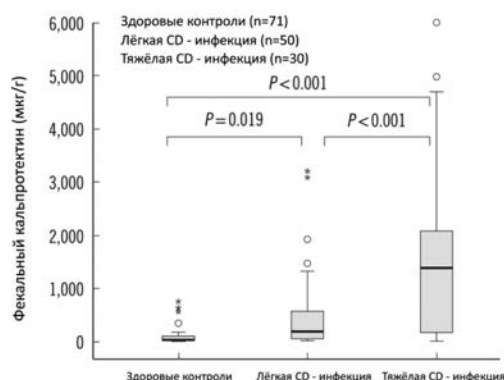


Рис. 5. Уровень ФК у пациентов с различной степенью тяжести CD-колита и у здоровых контролей [25]

Появление гипervирулентного штамма CD, риботипа 027, характеризующегося значительно пониженной чувствительностью к метронидазолу и ванкомицину, привело к многочисленным взрывам нозокомиальных инфекций, сопровождающихся высоким уровнем смертности в Европе и Северной Америке [26]. На данный момент микробиологические лаборатории рутинно не типизируют указанный штамм. А. Peretz et al. впервые устанавливает возможную взаимосвязь между уровнем ФК и подлежащей 027 риботип CD-инфекцией, доказывая прямопропорциональную зависимость, — среднее значение ФК у больных с 027 риботипом инфекцией равняется 811 мкг/г против 176,6 мкг/г при заражении другими штаммами бактерии (рис. 6) [27].

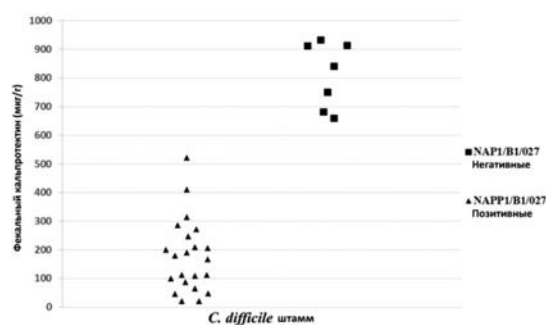


Рис. 6. Уровень ФК у пациентов с CD-инфекцией и корреляция с риботипом штамма *C. Difficile* [27]

На сегодняшний день ФК доказал свою значимость как экономичный, неинвазивный, легко переносимый пациентами биомаркер кишечного воспаления. Вслед за однозначно доказанной пользой в гастроэнтерологии потенциал ФК был проанализирован у пациентов с инфекционной диареей, дифференцируя своевременно (и опережая результаты микробиологических и вирусологических исследований) бактериально-обусловленные и вирус-обусловленные случаи. Исследование осуществляется за несколько часов с помощью доступной ELISA методики. Вопреки своей белковой природе, ФК нечувствителен к действию протеолитических энзимов и остаётся стабильным при комнатной температуре в течении 7 дней, давая возможность для ретроспективной постановки диагноза у пациентов. Кроме того, уровень ФК коррелирует с тяжестью заболевания, помогая, таким образом, выбору тактики лечения. Данные различных научных исследований доказывают значение ФК в диагностике CD-инфекции, а точнее, в определении риска осложнённого течения, что особенно актуально по причине интенсивно растущей заболеваемости и смертности от CD-ассоциированных колитов.

#### Литература

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Vos, Theo et al. *The Lancet*, Volume 386, Issue 9995, 743–800
2. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, Volume 385, Issue 9963, 117–171
3. WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2015 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.1. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
4. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
5. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журнал инфектологии. — 2015. — № 7(3). — С. 22–32.
6. Господинова М. Д. Дифференциална диагноза и лечение на диарийен синдром в инфектологията / Health.bg — 2014. — № 3. — С. 44–48.
7. Тихолова М., Ненова М., Стойчева-Въртигова М. Лечение на остри чревни инфекциозни заболявания при възрастни и деца. Консенсус на Българско дружество по инфекциозни болести. 31.10.2007г. Available from: <http://bsid-bg.org/index.php/consensi/acute-int-infections>
8. Тихомирова, О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О.В. Тихомирова [и др.] // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 7–10.



9. Инфекционные болезни: учебник / И.Н.Диков [и др.]. – Знание, 2006. – 307 с.
10. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology* 1980;24:393-398.
11. Fabrizia D'Angelo, Christian Felleyb, Jean Louis Frossarda. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* 2017;95:293 – 301.
12. Aguirre JD, Culotta VC. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(17):13541-13548.
13. Diaz-Ochoa VE, Lam D, Lee CS, et al. Salmonella mitigates oxidative stress and thrives in the inflamed gut by evading calprotectin-mediated manganese sequestration. *Cell host & microbe*. 2016;19(6):814-825.
14. Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, et al. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense enhancing neutrophil killing of *Staphylococcus aureus*. *Cell host & microbe*. 2011;10(2):158-164.
15. Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(10):2271-2279.
16. Lason, Anders. Fecal calprotectin – the usefulness in special clinical situations and issues on the sampling procedure [Doctoral thesis]. University of Gothenburg. Sahlgrenska Academy. Institute of Medicine. Department of Internal Medicine; 2014. 81 p.
17. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15 – 22.
18. Joshi S, Lewis S, Creanor S, Ayling R: Agerelated faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem* 2010;47(pt 3): 259 – 263.
19. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Sch fer V, Shastri S, Weindel M, Ackermann H, Stein J: Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008;121:1099 – 1106.
20. S kora, Josef et al. Evaluation of Faecal Calprotectin as a Valuable Non-Invasive Marker in Distinguishing Gut Pathogens in Young Children with Acute Gastroenteritis. *Acta Paediatrica* 99.9 (2010): 1389 – 1395.
21. Кессаева, И.К. Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей / И.К. Кессаева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1 – 1. – С. 87 – 91.
22. Chen, Chien-Chang; Huang, Jing-Long; Chang, Chee-Jen; Kong, Man-Shan; Fecal Calprotectin As A Correlative Marker In Clinical Severity of Infectious Diarrhea And Usefulness In Evaluating Bacterial or Viral Pathogens In Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: November 2012 – Volume 55 – Issue 5 – p 541 – 547
23. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al.; Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):825 – 834.
24. Debast, S.B. et al.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection; *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20, 1 – 26.
25. Kim, Jieun et al.; Fecal Calprotectin Level Reflects the Severity of *Clostridium difficile* Infection; *Annals of Laboratory Medicine* 37.1 (2017): 53 – 57.
26. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nature genetics*. 2013;45(1):109-113.
27. Peretz A, Tkhawkho L, Pastukh N, Brodsky D, Halevi CN, Nitzan O. Correlation between fecal calprotectin levels, disease severity and the hypervirulent ribotype 027 strain in patients with *Clostridium difficile* infection. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:309.

## References

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Vos, Theo et al. *The Lancet*, Volume 386, Issue 9995, 743 – 800
- Global, regional, and national age – sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, Volume 385, Issue 9963, 117 – 171
- WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2015 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.1. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
- Ermolenko K.D., Lobzin Y.V., Gonchar N.V. Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention. *Journal Infectology*. 2015;7(3):22-32. (In Russ.)
- Gospodinova M. D. Health.bg – 2014. – №3. – С. 44-48. (In Bulg.)
- Tiholova M., Nenova M., Stojcheva-Vrtigova M. Konsensus na Blgarsko druzhestvo po infekciozni bolesti 31.10.2007r. Available from: <http://bsid-bg.org/index.php/consensi/acute-int-infections> (In Bulg.)
- Tihomirova O.V., Sergeeva N.V., Sirotkin A.K., Aksenov O.A., Kvetnaja A.S. Detskie infekcii. 2003. №3. – С.7-10. (In Russ.)
- Dikov I.N. Infectious diseases: textbook – Sofia; Znanie; 2006 (In Bulg.)
- Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology* 1980;24:393-398.
- Fabrizia D'Angelo, Christian Felleyb, Jean Louis Frossarda. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* 2017;95:293 – 301.
- Aguirre JD, Culotta VC. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(17):13541-13548.
- Diaz-Ochoa VE, Lam D, Lee CS, et al. Salmonella mitigates oxidative stress and thrives in the inflamed gut by evading calprotectin-mediated manganese sequestration. *Cell host & microbe*. 2016;19(6):814-825.
- Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, et al. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense enhancing neutrophil killing of *Staphylococcus aureus*. *Cell host & microbe*. 2011;10(2):158-164.
- Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(10):2271-2279.
- Lason, Anders. Fecal calprotectin – the usefulness in special clinical situations and issues on the sampling procedure [Doctoral thesis]. University of Gothenburg. Sahlgrenska Academy. Institute of Medicine. Department of Internal Medicine; 2014. 81 p.

17. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15 – 22.
18. Joshi S, Lewis S, Creanor S, Ayling R: Agerelated faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem* 2010;47(pt 3): 259 – 263.
19. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Sch fer V, Shastri S, Weindel M, Ackermann H, Stein J: Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008;121:1099 – 1106.
20. S kora, Josef et al. Evaluation of Faecal Calprotectin as a Valuable Non-Invasive Marker in Distinguishing Gut Pathogens in Young Children with Acute Gastroenteritis. *Acta Paediatrica* 99.9 (2010): 1389 – 1395.
21. Kessaeva I.K., Kaloeva Z.D., Barycheva L.Y., Golubeva M.V. Information of fecal calprotectin in the diagnosis of acute intestinal infections in children. *Fundamental research*. 2015. – № 1-1: 87-91.
22. Chen, Chien-Chang; Huang, Jing-Long; Chang, Chee-Jen; Kong, Man-Shan; Fecal Calprotectin As A Correlative Marker In Clinical Severity of Infectious Diarrhea And Usefulness In Evaluating Bacterial or Viral Pathogens In Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: November 2012 – Volume 55 – Issue 5 – p 541 – 547
23. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al.; Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):825 – 834.
24. Debast, S.B. et al.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection; *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20, 1 – 26.
25. Kim, Jieun et al.; Fecal Calprotectin Level Reflects the Severity of Clostridium Difficile Infection; *Annals of Laboratory Medicine* 37.1 (2017): 53 – 57.
26. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile. *Nature genetics*. 2013;45(1):109-113.
27. Peretz A, Tkhawkho L, Pastukh N, Brodsky D, Halevi CN, Nitzan O. Correlation between fecal calprotectin levels, disease severity and the hypervirulent ribotype 027 strain in patients with Clostridium difficile infection. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:309.

*Авторский коллектив:*

*Вълкова Екатерина Дмитриевна* – ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»; тел.: + 359-52-97-87-10, e-mail: evalkova83@gmail.com

*Господинова Маргарита Димова* – руководитель кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов», д.м.н., доцент; тел.: + 359-52-97-87-20, e-mail: dr\_m\_gospodinova@abv.bg

*Тодоров Илиян Тодоров* – ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»; тел.: + 359-52-97-87-10, e-mail: ilio\_87@abv.bg