

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті: Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 602ю

6. Шлапак І.П. Ботулізм: діагностика та інтенсивна терапія / І.П. Шлапак, О.А. Голубовська, О.А. Галушко // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2015. – № 3/4. – С. 14-18.

REFERENCES

1. Biller H. [Practical Neurology: Diagnosis]. Moskva, Medicinskaja literature. 2008;1:250-9. Russian.

2. Gromova DO, Zakharov VV. [Dysphagia after stroke] Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2015;7(4):50-56. Ukrainian.

3. Linevskij JuV, Linevskaia KJu, Voronin KA [Dysphagia syndrome: diagnosis and treatment]. «Novosti medicyny i farmacii», Gastrojenterologija (251); 2008. Ukrainian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5812/>

4. Margolina A. [Botulinum toxin in cosmetology - a poison or a medicine?]. Nauka i zhizn'. 2018;2.

Ukrainian. Available from: <https://www.nkj.ru/archive/articles/14656/>

5. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.08.2012 № 602 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Assistance in Ischemic Stroke"]. 2012. Ukrainian.

6. Shlapak IP, Golubovs'ka OA, Galushko OA [Botulism: diagnosis and intensive care]. Ostrye i неотложные состојанія v практике врача. 2015;3(4):14-18. Ukrainian.



УДК 616.348-002:616.34:616-072.7

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part2\).126948](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part2).126948)

Н.С. Федорова

НОВІ АСПЕКТИ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЇ КИШЕЧНИКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра сімейної медицини ФПО
(зав. – д. мед. н., доц. І.Л. Височина)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Family Medicine of FPE
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, диференційна діагностика, синдром подразненого кишечника, фекальний кальпротектин

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, differential diagnosis, fecal calprotectin

Реферат. Новые аспекты неинвазивной диагностики патологии кишечника. Федорова Н.С. Проведена сравнительная оценка уровней фекального кальпротектина (ФК) у 160 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК) (болезнь Крона (БК), неспецифический язвенный колит (НЯК)) и синдромом раздраженного кишечника (СРК). Результаты показателей ФК у пациентов с ХВЗК и СРК сравнивались со значениями ФК 31 здорового пациента (контрольная группа). Средний уровень ФК у пациентов с ХВЗК составлял 65,75 мкг/г по сравнению с контрольной группой (13,72 мкг/г) ($p < 0,05$). В группе пациентов с

СРК уровень ФК составлял 16,18 мкг/г ($p \geq 0,05$). Значительная корреляция была выявлена между уровнями ФК с ХВЗК и ФК с СРК ($p < 0,05$). Полученные результаты подтвердили высокую диагностическую ценность метода определения фекального кальпротектина при дифференциальной диагностике функциональных и воспалительных заболеваний кишечника.

Abstract. New aspects of non-invasive diagnosis of intestinal pathology. Fedorova N.S. A comparative assessment of fecal calprotectin (FC) levels was performed in 160 patients with chronic inflammatory bowel disease (CIBD) (Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC)) and irritable bowel syndrome (IBS). The results of FC in patients with CIBD and IBS were compared with the values of FC of 31 healthy patients (control group). The mean FC level in patients with CIBD was 65.75 $\mu\text{g/g}$ compared to the control group (13.72 $\mu\text{g/g}$) ($p < 0.05$). In the group of patients with IBS, the FC level was 16.18 $\mu\text{g/g}$ ($p \geq 0.05$). Significant correlation was found between the levels of FC with CIBD and FC with IBS ($p < 0.05$). The obtained results confirmed the high diagnostic value of the method of determining fecal calprotectin in the differential diagnosis of functional and inflammatory bowel diseases.

Завдяки досягненням сучасної медицини в арсеналі лікаря є досить велика кількість стандартизованих методик для діагностики запальних захворювань кишечника, але більшість з них мають ряд недоліків, що перешкоджає швидко й точно розпізнати хворобу, визначитися зі ступенем тяжкості і фазою захворювання.

Хвороба Крона (ХК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК) - найпоширеніші форми хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК). Розповсюдженість НВК становить приблизно 100-200 на 100 тис. осіб, а ХК становить приблизно 50-100 на 100 тис. осіб, без істотної різниці в статі [8]. Типовий вік початку ХЗЗК – від 15 до 30 років, але в 20% випадків вже формується у дитинстві і характеризуються наявністю запально-деструктивних змін у кишечнику і рецидивуючим перебігом. ХК розвивається сегментарно, у всіх відділах шлунково-кишкового тракту і вражає всі шари стінки кишечника. НВК, як правило, починається з прямої кишки і звідти поширюється на всі відділи товстого кишечника, вражаючи, в основному, його слизову оболонку.

Прогноз пацієнтів з ХК є гіршим, ніж для НВК, хоча, за даними літератури, 10% пацієнтів з НВК потребують колектомії протягом 10 років після встановлення діагнозу. Також ХЗЗК супроводжуються тривалою втратою працездатності й високим рівнем інвалідизації. Тож своєчасна діагностика ХЗЗК є актуальним завданням медицини.

З появою Римських критеріїв для класу «Функціональні захворювання кишечника» (ФЗК) з'явилася необхідність у проведенні диференціальної діагностики між ФЗК і ХЗЗК. Найбільш часто серед ФЗК діагностується синдром подразненого кишечника (СПК). І хоча СПК є функціональним захворюванням кишечника, саме ця нозологічна форма істотно знижує якість життя хворих і завдає значної економічної шкоди. За даними статистики, близько 15-20% дорослого

населення земної кулі страждає на СПК [4]. Але ці показники можуть бути значно вищими, ніж вважається, тому що багато людей із симптомами СПК не звертаються за медичною допомогою. Найбільш поширений вік для СПК – від 20 до 30 років, хоча він все частіше спостерігається в пацієнтів старшого віку, і в жінок вдвічі частіше, ніж у чоловіків [4]. Точних статистичних даних про поширеність СПК в Україні немає, але те, що він високий, не викликає сумнівів.

Диференціювати симптоми функціонального захворювання кишечника від симптомів хронічного запалення складно, у зв'язку з їх клінічною схожістю та відсутністю специфічності. Основні клінічні ознаки, такі як біль у животі, метеоризм, порушення випорожнення та консистенції кала зустрічаються як при ХЗЗК, так і при функціональній патології.

В алгоритмі діагностичного пошуку при патології кишечника використовується стандарт, що включає обов'язкові лабораторні обстеження: розгорнутий аналіз крові (для виключення анемії), маркери запалення (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ)), серологічні дослідження для виключення целіакії (наприклад, тканинні трансглутаміназні антитіла). ШОЕ та СРБ є маркерами запалення, але не вказують на локалізацію ураження кишечника і мають низьку чутливість та специфічність при диференційній діагностиці ХЗЗК та ФЗК [1, 5]. Результати цих обстежень є підґрунтям для подальшого обстеження, а саме для ендоскопії з морфологічним дослідженням. Саме клінічна оцінка стану кишечника, разом з різними методами візуалізації та ендоскопією, була основою діагностики протягом багатьох попередніх років. Але колоноскопія, як інвазивна процедура, зазвичай вимагає садації пацієнта, викликає дискомфорт і є відносно дорогою.

Щодо діагностики СПК, то в більшості випадків вона спирається на відповідність клінічних проявів загальноприйнятим Римським критеріям

[9], які неодноразово корегувалися, і сьогодні лікарі у своїй практиці використовують Римські критерії IV перегляду [3], відповідно до яких алгоритм постановки діагнозу СПК є, насамперед, алгоритмом виключення запальних захворювань кишечника із застосуванням таких агресивних та небезпечних процедур, як ендоскопія кишечника з морфологічними дослідженнями біоптатів та рентгендіагностикою кишечника.

На сьогодні можливість вирішення означеної проблеми пов'язане з так званими калібровими біомаркерами шлунково-кишкового запалення, серед яких найбільш вивченим є кальпротектин, що представляє собою цитозольний білок нейтрофілів, який містить кальцій та цинк, за рахунок чого має антимікробні властивості, і є членом сімейства білків S100, являючи собою гетеродимер S100A8/A9.

Фекальний кальпротектин (ФК) був вперше описаний у 1980 році. Дослідження показали, що ФК становить приблизно 60% вмісту білка в цитозолі в нейтрофілах [2], ФК також був виявлений у моноцитах і макрофагах, хоча в менших концентраціях, ніж у нейтрофілах. Будь-яке порушення структури слизової оболонки внаслідок запального процесу призводить до міграції нейтрофілів, а отже, і кальпротектину та об'єктивно вказує на наявність або відсутність запалення, а його рівень у фекаліях віддзеркалює ступінь виразності запального процесу [10]. Доведено, що концентрації кальпротектину в калі високо корелюють з результатами оцінки активності запалення кишечника шляхом визначення фекальної екскреції лейкоцитів, помічених 111-індієм або 99-технецієм, який у деяких країнах вважається «золотим стандартом діагностики» стану кишечника [6].

Метою нашого дослідження було визначення можливості використання визначення рівня ФК у диференціальній діагностиці між СПК і ХЗК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні брали участь 160 пацієнтів, які були розподілені на 3 групи. У першу групу увійшло 80 пацієнтів з ХЗК, серед яких у 48 був діагностований НВК та в 32 – ХК. Пацієнти з ХЗК мали різні ступені тяжкості перебігу та на момент дослідження знаходились у різних стадіях активності запального процесу. Другу групу склали 49 пацієнтів з діагнозом СПК. 31 пацієнт, який не мав будь-яких захворювань кишечника, склав третю (контрольну) групу. Вік пацієнтів коливався від 18 до 67 років. Жінок у дослідженні було 92 особи (58%), чоловіків – 68 осіб (42%). Всім пацієнтам були попередньо встановлені діагнози на підставі скарг, даних

анамнезу і даних додаткових методів діагностики, передбачених стандартами обстеження пацієнтів з патологією кишечника. Всім пацієнтам проводилося ендоскопічне дослідження кишечника в обсязі колоноскопії або сигмоскопії (колоноскопи Pentax FC-38FJ (Японія), Olympus SF-IL (Японія)). У ході проведення ендоскопії у всіх пацієнтів були взяті зразки слизової оболонки кишечника (СО) для подальшого морфологічного дослідження. У всіх пацієнтів групи контролю та групи із СПК було ендоскопічно й морфологічно підтверджено відсутність запальних змін у СО.

Рівні ФК визначалися методом імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів фірми BUNLMANN (Швейцарія) на приладі Humanrider (Німеччина).

Математичний аналіз результатів дослідження проведено з оцінкою достовірності в групах за параметричним критерієм Стьюдента, а також за непараметричними критеріями Манна-Уїтні, Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження ФК у різних групах спостереження дозволив виявити певні закономірності. Коливання рівнів ФК у першій групі спостереження (ХЗК) становили від 5 мкг/г до 110,4 мкг/г, при цьому середній рівень ФК у пацієнтів з ХЗК був істотно вище показників ФК контрольної групи ($65,75 \pm 7,44$ мкг/г проти $13,72 \pm 2,02$ мкг/г відповідно; $p < 0,05$). У той час, як значення ФК у пацієнтів другої групи спостереження коливались від 0,8 мкг/г до 61,1 мкг/г, а середній рівень вмісту ФК у пацієнтів із СПК становив $16,18 \pm 1,82$ мкг/г, що вірогідно не відрізнялось від пацієнтів з групи контролю ($p > 0,05$) і свідчило на користь відсутності запального компонента в ланцюзі патологічних змін товстої кишки, що і є суттю СПК. Також було виявлено, що при порівнянні середніх показників ФК пацієнтів першої і другої груп спостереження концентрації ФК у хворих із запальними захворюваннями були суттєво вищими, ніж рівні ФК пацієнтів з функціональним захворюванням кишечника, а саме із СПК ($p < 0,05$).

Таким чином, ФК має високу чутливість та специфічність для виявлення тих пацієнтів, які хворіють на органічне захворювання кишечника, а саме: була виявлена вірогідна різниця між рівнями кальпротектину в пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями кишечника (СВК та ХК) порівняно з групою пацієнтів з функціональними захворюваннями, а саме із

СПК, що дозволяє констатувати можливість використання визначення протимікробного протеїну – фекального кальпротектину для диференційної діагностики запальних та функціональних змін у кишечнику.

ВИСНОВКИ

1. Вміст ФК у хворих з ХЗЗК достовірно вищий ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів як з функціональною патологією

кишечнику, так і групою контролю (здорові особи).

2. Вміст ФК у пацієнтів із СПК вірогідно не відрізняється від пацієнтів з групи контролю – здорові особи ($p > 0,05$).

3. Визначення концентрації ФК може бути рекомендованим для проведення диференційної діагностики функціональних і запальних захворювань кишечника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанов Ю.М. Сравнительное содержание фекального кальпротектина у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и функциональной патологией толстой кишки / Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова // Гастроэнтерология. – Днепропетровск, 2010. – Вып. 44. – С. 401-406.

2. Степанов Ю.М. Реалии и перспективы в диагностике заболеваний кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1(51). – С. 109-113.

3. Федорова Н.С. Возможности и перспективы в диагностике функциональной патологии кишечника / Н.С. Федорова, А.А. Ханюков // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 2.

4. Carroccio A. Diagnostic Accuracy of Fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children / A. Carroccio, G. Jacono, M. Cottone // Clinical Chemistry. – 2003. – Vol. 49. – P. 861-867.

5. Functional bowel disorders / G.F. Longstrech, W.G. Thompson, W.D. Chey [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1480-1491.

6. Lorens-Meyer H. Inflammatory bowel disease / H. Lorens-Meyer. – Laboratory Diagnostics, 2001. – 40 p.

7. Natalie E. Walsham. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease / Natalie E. Walsham, Roy A. Sherwood // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2016. – N 9. – P. 21-29.

8. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel / National Institute Health Clin. Excellence. NICE diagnostic guideline 11. – London UK, 2013.

9. Tibble J. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease / J. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P. 450-460.

10. Tibble J. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 15-22.

REFERENCES

1. Stepanov JuM, Fedorova NS. [The comparative content of fecal calprotectin in patients with chronic inflammatory bowel diseases and functional pathology of the colon]. Dnipropetrovsk, Gastroenterologiya. 2010;401-6. Russian.

2. Stepanov JuM, Fedorova NS. [Realities and perspectives in the diagnosis of bowel diseases]. Suchasna gastroenterologiya. 2010;1(51):109-13. Russian.

3. Fedorova NS, Khanyukov AA. [Opportunities and prospects in the diagnosis of functional bowel disease]. Zdorov'e rebenka. 2017;12(2.1). Russian.

4. Carroccio A, Jacono G, Cottone M. Diagnostic Accuracy of Fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. Clinical Chemistry. 2003;49:861-7.

5. Longstrech GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-91.

6. Lorens-Meyer H. Inflammatory bowel disease. Laboratory Diagnostics. 2001;40.

7. Natalie E, Roy A. Sherwood Walsham Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol. 2016;9:21-29.

8. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel / National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE diagnostic guideline 11. London UK; 2013.

9. Tibble J, Sigthorsson G, Bridger S. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterology. 2002;123:450-60.

10. Tibble J, Sigthorsson G, Bridger S. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000;119:15-22.