

Федорова Н. С.
кандидат медичних наук, асистент кафедри сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія»
Міністерства охорони здоров'я України

ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ

Анотація: Стаття присвячена проблемі пошуку та впровадження новітніх методів діагностики патології кишечника, які прості у проведенні, мають високу інформативність та дають можливості скоротити терміни діагностики на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах. Наведені дані власного дослідження рівнів фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника та його функціональну патологію.

Анотация: Статья посвящена проблеме поиска и внедрения новейших методов диагностики патологии кишечника, которые просты в применении, имеют высокую информативность и дают возможность сократить сроки диагностики на догоспитальном и раннем госпитальном этапах. Приведены данные собственного исследования уровней фекального кальпротектина у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и его функциональной патологией.

Summary: The article is dedicated to the problem of finding and introducing the latest diagnostic methods of intestinal pathology, which are easy to carry out, have high informative character and allow to reduce the diagnostic period at the prehospital and early hospital stages. The data of the own study of fecal calprotectin levels in patients with chronic inflammatory bowel disease and its functional pathology are presented.

Незважаючи на появу нових можливостей діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗК), а також розширення спектру препаратів, що застосовуються для їх лікування, захворюваність на неспецифічний виразковий коліт (НВК) поєднує і неухильно зростає, і відповідно, зростає непрацездатність і інвалідизація пацієнтів. Тому проблемі діагностики НВК приділяється все більше уваги.

Неспецифічний виразковий коліт – хронічне захворювання товстої кишки, що характеризується імунним запаленням її слизової оболонки. При НВК уражається товста кишка з обов'язковим залученням прямої кишки. При цьому запалення, як правило, обмежується слизовою оболонкою (за винятком фульмінантного коліту) і носить дифузний характер. Етіологія НВК і досі повністю нез'ясована. На даний момент, найбільш об'єктивною є імунологічна концепція, згідно з якою патогенетичний каскад запалення починається з проникнення в кишечник антигену, яким можуть бути як харчові компоненти, так і інфекційні агенти. У пацієнтів з ХЗК первинною є стимуляція IgG-продукуючих імунних клітин, в свою чергу, IgG-антитіла запускають вторинні фактори запалення, що призводить до деструкції кишкової стінки. На додаток до цього порушується баланс між запальними та протизапальними цитокінами, а дисрегуляція імунних реакцій служить причиною надмірної активації запальних цитокінів. Також серед патогенетичних механізмів НВК істотну роль відіграє порушення серотонінового, гепарінового і гістамінового обмінів в слизовій оболонці кишки [1; 2].

Основними клінічними симптомами НВК є виділення крові з калом, діарея, лихоманка, слабкість і втрата маси тіла. Хворих з НВК також турбують біль в животі, частіше в лівій здухвинній ділянці, відчуття неповного випорожнення кишечника, метеоризм, помилкові позиви до дефекації [3]. Клі-

нічні прояви НВК варіюються від помірних в період ремісії до різко виражених в період загострення. Тяжкість загострення захворювання (легку, середньотяжку і тяжку) визначають за критеріями Truelove – Witts, запропонованими ще в 1955 році [4]. До основних клінічних симптомів загострення НВК високого ступеня активності відносять кал з кров'ю частіше шести разів на добу, частоту пульсу більше 90 уд/хв, і/або температуру тіла вище 37,8°C, і/або рівень гемоглобіну нижче $105 \cdot 10^{12}$ г/л, і/або швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) більш 30 мм/год.

У багатьох країнах для визначення активності запалення при НВК досить широко поширене дослідження крові на С-реактивний білок (СРБ) [4]. До недавнього моменту СРБ вважався самим чутливим і специфічним клініко-лабораторних індикатором запалення і некрозу. Однак, не дивлячись на все вищезгадане, головним недоліком цього методу є те, що рівень СРБ, як і такого маркера, як ШОЕ, вказує лише на наявність запального процесу, але не на його локалізацію. Високі концентрації СРБ можуть спостерігатися не тільки при НВК, а й при вірусних і бактеріальних інфекціях, при системних ревматичних захворюваннях, при наявності в організмі новоутворень, а також при багатьох інших патологіях, не пов'язаних з шлунково-кишковим трактом [5].

У відповідності до сучасних загальноприйнятих стандартів, для постановки діагнозу НВК, а також для оцінки активності запалення, пацієнти повинні проходити ендоскопічне обстеження (колоноскопія або сігмоскопія) з подальшою морфологічною діагностикою взятих біоптатів, що дозволяє отримати досить високу ступінь достовірності в постановці діагнозу НВК. Індекс активності НВК (індекс Мейо), включає клінічну і ендоскопічну оцінку: 0 – норма або неактивна стадія захворювання; 1 (мінімальна активність) – гіперемія, змаше-

ний судинний малюнок, контактна ранимість відсутня; 2 (помірна активність) – виражена гіперемія, відсутність судинного малюнка, наявність контактної вразливості, ерозій; 3 (виражена активність) – спонтанна вразливість, виразки [3].

Щодня лікарі в своїй практиці стикаються з проблемою постановки точного діагнозу у хворих, що пред'являють скарги кишкового характеру. Диференціювати симптоми функціонального захворювання кишечника від симптомів хронічного запалення складно, вважаючи їх схожість і відсутність специфічності. Основні клінічні ознаки, такі як біль в животі, метеоризм, порушення частоти дефекації і консистенції калу зустрічається як при ХЗЗК, так і при функціональній патології, зокрема при синдромі подразненого кишечника (СПК).

Під нашим наглядом знаходились 160 пацієнтів, які були розділені на 3 групи. В першу групу увійшло 80 пацієнтів з ХЗЗК (у 48 був діагностований НВК, у 32 була виявлена хвороба Крона), що мали різну ступінь активності запалення в кишечнику, яка була попередньо встановлена клінічно і ендоскопічно. Другу групу склали 49 пацієнтів з діагнозом СПК. 31 пацієнт, який не мав будь-яких захворювань кишечника, склали третю (контрольну) групу. Залежно від тяжкості перебігу НВК, хворі у цій групі були розподілені наступним чином: 17 осіб (35,4%) мали легкий перебіг НВК, 20 осіб (41,6%) – середній перебіг, 11 осіб (23%) – тяжкий перебіг. Тривалість НВК коливалась від 1 до 22 років, в середньому склала 7,3 років (+ 1,8 років). Середні строки діагностики для НВК були 1,4 + 0,9 років. Проаналізувавши хворих за віком, було встановлено, що переважна більшість з ХЗЗК були особи середнього, тобто працездатного віку (52,5%). Серед обстежених пацієнтів клінічна картина уражень кишечника була представлена синдромом порушення дефекації, больовим синдромом у черевній порожнині, астеничним синдромом.

Клінічний приклад. Пацієнтка С., 48 років, працює формувальником на сільсько-господарському підприємстві, була ургентно госпіталізована до терапевтичного відділення клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. На момент госпіталізації скаржилась на підвищення температури тіла до 38,7 С, озноб, виражену слабкість, запаморочення, часті рідкі випорожнення зі слизом та домішками крові до 16 разів на добу, переймоподібний біль у лівій здухвинній ділянці та лівому фланку живота, втрату ваги за останнє півріччя та відсутність апетиту. З анамнезу: вперше рідкі випорожнення зі слизом та домішками крові з'явилися півроки тому. Пацієнтка не звернулася до лікаря, вважаючи це загостренням хронічного геморою. Поступово частота дефекацій збільшувалась. За медичною допомогою не зверталась, зв'язуючи це явище з порушенням дієти. Коли почалося різке погіршення стану (з'явилися лихоманка та запаморочення), викликала бригаду швидкої медичної допомоги, якою була доставлена на приймальне

відділення клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. На догоспітальному етапі була оглянута лікарем-інфекціоністом, згідно з висновком котрого, у хворой дані за інфекційну патологію відсутні, має місце хронічний геморою у стадії загострення; хронічний панкреатит, ферментативна ентеропатія, анемічний синдром. Рекомендовано огляд хірурга, гастроентеролога, проведення аналізу крові на антитіла до ВІЛ. Після огляду, лікарем-хірургом гостра хірургічна патологія була виключена, виказано припущення, що у хворой синдром подразненого кишечника, рекомендовано дообстеження та лікування у терапевтичному відділенні.

Дані фізикального огляду: стан важкий, хвора стривожена. Пересувається за допомогою медичного персоналу. Температура тіла 38 С. Пастозність обличчя, гомілок, стоп. Шкіра та слизові оболонки бліді, вологі. Живіт м'який, пальпація болісна у лівій здухвинній та лівій боковій ділянках.

При проведенні додаткових обстежень виявлені наступні патологічні зміни: у загальному аналізі крові (ЗАК) рівень гемоглобіну 64 г/л, виражений анізоцитоз та гіпохромія еритроцитів, лейкоцити $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$, паличкоядерні 9%, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ-28 мм/годину). При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлені ознаки хронічного холециститу, спленомегалія, сольовий діатез. Результат аналізу крові на антитіла до ВІЛ-негативний.

Проведення фіброколоноскопії (ФКС) з подальшою гістологією для визначення стану кишечника на момент надходження хворой у стаціонар було неможливим, вважаючи важкий стан жінки. Базуючись, здебільшого, на клінічній картині, було встановлено попередній діагноз: НВК, вперше виявлений, тяжкого ступеню? Анемічний синдром III ступеню. Призначена терапія: салофальк, альфанормікс, креон, пробіс, суфер, гепаргін, лактовіт форте, розчин Рінгера, реосорбілакт. Вважаючи анемію III ступеню, с замісною метою, двічі було проведено переливання еритроцитарної маси. Після покращення стану хворой, через 4 доби від моменту надходження до стаціонару, була виконана ФКС, діагностовано запалення та набряк слизової оболонки лівої половини ободової кишки, починаючи з прямої кишки. Також виявлені множинні ерозії та виразки цих відділів кишечника, контактна кровоточивість, хронічний комбінований геморою II типу. При проведенні гістологічного дослідження біоптатів виявлені щільний запальний інфільтрат, представлений плазматичними клітинами, лімфоцитами, макрофагами, захоплюючи велику частину кишкової стінки, місцями доходючи до м'язового шару.

Після отримання результатів ендоскопічного та гістологічного досліджень, хворій встановлено клінічний діагноз: НВК, вперше виявлений, тяжкого ступеню, з ураженням лівої половини товстого кишечника, ерозивно-геморагічна форма, стадія загострення. Анемічний синдром III ступеню. Хронічний комбінований геморою II типу. До терапії

добавлено преднізолон згідно загально прийнятим протоколам. На 8-у добу перебування у відділенні частота дефекацій зменшилась до 6-8 разів на добу, домішки крові та слизу у калі з'являлись з кожним другим випорожненням, температура тіла знизилась до 37,4-37,8 С. Після проведених гемотрансфузій рівень гемоглобіна піднявся до 81 г/л. Подалі стан хворої покращувався, температура нормалізувалась, частота стула досягла 4 рази на добу, неоформленої консистенції, але без крові та слизу і вона була виписана з терапевтичного відділення через 23 доби від дня надходження. Рекомендовано подальше лікування у лікаря-гастроентеролога за місцем мешкання.

Приведений клінічний випадок демонструє наявність проблематичності у постановці діагнозу НВК на догоспітальному та госпітальному етапах, що доказує необхідність впровадження у діагностику швидких, неінвазивних та високоінформативних тестів діагностики стану кишечника.

Останнім часом увага дослідників спрямована на впровадження в практику методів діагностики, заснованих на визначенні, так званих біологічних маркерів запалення, одним з яких є фекальний кальпротектин (ФК). [6] Отриманий безпосередньо з кишечника, ФК об'єктивно вказує на наявність або відсутність запалення, а також, по його рівню можна судити про ступінь вираженості запального процесу.

Оскільки мета і завдання дослідницької роботи були спрямовані на удосконалення диференційної діагностики між ХЗЗК та СПК, при обстеженні 160 пацієнтів були використані методи, затверджені стандартами обстеження хворих з вищезазначеними захворюваннями, а також були оцінені рівні кальпротектину у калі шляхом проведення імуноферментного аналізу. Визначення рівнів ФК у досліджених пацієнтів проводилась методом іму-

ноферментного аналізу з використанням тест-наборів фірми BUHLMANN (Швейцарія) на приборі Humanigider (Німеччина).

При дослідженні концентрацій ФК у групі хворих на НВК, як і очікувалось, середні концентрації ФК у хворих з НВК ($69,78 \pm 8,23$ мкг/г), були значно вищими за середні показники контрольної групи ($13,72 \pm 2,02$ мкг/г) ($p < 0,001$). Залежно від ступеню важкості ХЗЗК була виявлена пряма залежність між середнім та важким ступенем захворювання ($p < 0,001$) та рівнем ФК. [5] Аналіз середніх показників ФК хворих ХЗЗК ($65,75 \pm 7,44$ мкг/г) і середніх показників хворих на СПК ($16,18 \pm 1,82$ мкг/г) було встановлено, що при ХЗЗК рівень ФК значно відрізнявся від тих даних, котрі були виявлені у осіб, які страждали СПК ($p < 0,01$). Концентрації ФК пацієнтів з СПК достовірно не відрізнялись від показників ФК осіб контрольної групи ($p > 0,05$) [7]. У ході дослідження ми довели, що відсутність розбіжностей у концентраціях ФК здорових осіб і пацієнтів, страждаючих на СПК підтверджує той факт, що функціональні захворювання кишечника, не вважаючи на наявність спільних скарг і схожість з ХЗЗК, не мають у своїй основі запального компонента. Була встановлена статистично достовірна перевага рівнів ФК при ХЗЗК з вираженою активністю запального процесу над значеннями ФК пацієнтів з СПК. Тобто, базуючись на цих даних, можна впевнено стверджувати, що концентрація ФК може служити достовірним критерієм у диференційній діагностиці функціональних та запальних захворюваннях товстого кишечника.

Таким чином, у практику охорони здоров'я є доцільним впровадження валідних та високоінформативних тестів, а саме визначення в калі рівня кальпротектина з метою проведення диференційної діагностики між ХЗЗК та функціональних захворювань кишечника.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kronborg O. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia / O. Kronborg, M. Ugstad, P. Fuglerud et al // Gut . – 2000. – № 46(6):795-800.
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. Шарапова Л.П. Клинический случай наблюдения пациентки с язвенным колитом, осложненным гнойным парапроктитом / Л.П. Шарапова, К.А. Ростовщикова // Вестник Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 7. – С. 79-80.
4. 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: 15-22.
5. Степанов Ю.М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2(52). – С. 44-48.
6. 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. – № 49:861-867.
7. Степанов Ю.М. Сравнительное содержание фекального кальпротектина у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и функциональной патологией толстой кишки / Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – 2010. – № 44. – С. 401-406.