

УДК 616.348.002-07.053.2

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован

Хронічні запальні захворювання кишечника у дітей: сучасна інвазивна та неінвазивна діагностика (огляд літератури)

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):99-105; doi 10.15574/SP.2019.102.99

For citation: Sorokman TV, Moldovan PM. (2019). Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 99-105. doi 10.15574/SP.2019.102.99

Проведений огляд наукової літератури щодо сучасних методів діагностики хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК) у дітей. Застосовано широку пошукову стратегію з використанням наступної строки пошуку: «хронічні запальні захворювання кишечника», «діагностика», «ендоскопія», «біомаркери», «фекальні маркери» з використанням в якості пошукових систем PubMed та Embase. Проаналізовані реферати 123 статей та 56 повнотекстових статей останніх 15 років.

Діагностика ХЗЗК викликає певні труднощі. «Золотим стандартом» у діагностичному алгоритмі залишаються ендоскопічні методи, оскільки дозволяють проводити гістологічне дослідження зразків біопсії. Однак це — інвазивні процедури, які зазвичай вимагають седації пацієнта, викликають дискомфорт і є відносно дорогими. Інші інструментальні методи, такі як МРТ і КТ, є відносно дорогими, не завжди доступними та не завжди добре переносяться усіма пацієнтами. Фекальний кальпротектин і лактоферин є найбільш перевіреними біомаркерами запалення кишечника. Триває вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію. Із серологічної діагностики біомаркерами для ХЗЗК є ASCA та pANCA. Останніми роками з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надавати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як S100A12, M2-PK, поліморфноядерна еластаза.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання кишечника, ендоскопія, фекальні та серологічні біомаркери.

Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

A review of the scientific literature on current methods of diagnosis of chronic inflammatory bowel disease (CIBD) in children was conducted. A broad search strategy has been applied using the following search term: «chronic inflammatory bowel disease», «diagnostics», «endoscopy», «biomarkers», «fecal markers», using as search engines PubMed and Embase. Abstracts of 123 articles and 56 full-text articles of the last 15 years have been analyzed. Diagnosis of CIBD causes some difficulties. The «golden standard» in the diagnostic algorithm remains the endoscopic methods, since they allow histological examination of biopsy samples. However, this invasive procedure, which usually requires patient sedation, causes discomfort and is relatively expensive. Other instrumental methods such as MRI and CT are relatively expensive, not always available and not always well tolerated by all patients. Fecal calprotectin and lactoferrin are the most proven biomarkers of intestinal inflammation. The role of cytokines performing pro- and anti-inflammatory functions is ongoing. From serological diagnostics, the biomarkers for the CIBD are ASCA and pANCA. In recent years, there have been other tokens that may appear to be better and provide additional information. These include other proteins, such as S100A12, M2-PK, polymorphonuclear elastase.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: chronic inflammatory bowel diseases, endoscopy, fecal and serological biomarkers.

Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей: современная инвазивная и неинвазивная диагностика

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Проведен обзор научной литературы о современных методах диагностики хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) у детей. Применялась широкая поисковая стратегия с использованием следующей строки поиска: «хронические воспалительные заболевания кишечника», «диагностика», «эндоскопия», «биомаркеры», «фекальные маркеры» с использованием в качестве поисковых систем PubMed и Embase. Проанализированы рефераты 123 статей и 56 полнотекстовых статей за последние 15 лет.

Діагностика ХВЗК викликає певні труднощі. «Золотим стандартом» в діагностичному алгоритмі залишаються ендоскопічні методи, оскільки дозволяють проводити гістологічне дослідження образців біопсії. Однак це — інвазивні процедури, які зазвичай вимагають седації пацієнта, викликають дискомфорт і є відносно дорогими. Інші інструментальні методи, такі як МРТ і КТ, є відносно дорогими, не завжди доступними та не завжди добре переносяться усіма пацієнтами. Фекальний кальпротектин і лактоферин є найбільш перевіреними біомаркерами запалення кишечника. Продовжується вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію. Із серологічної діагностики біомаркерами для ХВЗК є ASCA та pANCA. В останні роки з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надавати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як S100A12, M2-PK, поліморфноядерна еластаза.

Автори заявляють об відсутності конфлікту інтересів.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, эндоскопия, фекальные и серологические биомаркеры.

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) залишаються однією з найбільш серйозних проблем у гастроентерології [32]. Актуальність ХЗЗК значною мірою зумовлена невідомою етіологією, складністю патогенезу, рецидивним характером перебігу, небезпечними для життя ускладненнями [6]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини в діагностиці ХЗЗК, оцінка виявлення запалення в кишці і ступінь активності процесу, як і раніше, залишаються актуальною проблемою [3]. Існуючі методики і стандарти для діагностики ХЗЗК мають ряд серйозних недоліків, що не дозволяють швидко і точно розпізнати хворобу, визначити ступінь, важкість і фазу захворювання. Клінічний перебіг у більшості пацієнтів із патологією кишечника характеризується періодами ремісії, з періодичними рецидивами, з посиленням запального процесу і високою частотою позакишкових проявів. Неінвазивні маркери є хорошими предикторами рецидиву у пацієнтів із ХЗЗК, тим самим даючи лікарям ефективний інструмент для адаптації призначеного пацієнтам лікування. «Золотим стандартом» у діагностиці ХЗЗК є ендоскопічні дослідження [34]. Сучасні ендоскопічні методи діагностики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту відіграють істотну роль у визначенні нозологічної форми захворювання, діагностики запального процесу, протяжності ураження ділянки, оцінці лікування і скринінговому спостереженні [31]. До них відносяться: стандартна та капсульна фіброендоскопія або відеоендоскопія (fibro- or videoendoscopy, video capsule endoscopy, CE); ендоскопія з високою роздільною здатністю (high-resolution endoscopy HRE); хромоендоскопія та її різновид віртуальна хромоендоскопія із застосуванням синьо-зелених фільтрів в ендоскопах виробництва Fujinon (Fuji Intelligent Chromoendoscopy, FICE); вузькоспектральна відеоендоскопія (narrow band imaging, NBI); віртуальна хромоендоскопія типу I-Scan, ригідна контактна мікроендоскопія (rigid contact microendoscopy, RCM); інфрачервона ендоскопія (infrared endoscopy, IE); ендоскопічна оптична когерентна томографія (endoscopic optical coherent tomography, OCT); автофлуоресцентна фіброендоскопія і відеоендоскопія (endoscopic autofluorescence imaging, AFI); конфокальна мікроскопія (confocal microscopy, CM), конфокальна лазерна ендомікроскопія (confocal laser endomicroscopy, CLE), збільшувальна

ендоскопія (magnification endoscopy) [2,7–9, 11,15,17,18,21,28,33]. Одним із методів, яким оцінюють активність запального процесу, час транзиту, рН, температуру в різних відділах шлунково-кишкового тракту, та який можна використовувати в амбулаторних умовах, є капсульна ендоскопія [8]. Бездротові капсули, що розробляються різними країнами і виробниками, здатні вимірювати час транзиту капсули, температуру (у діапазоні від 25–49°C), рН (у діапазоні 0,05–9,0) і тиск (у діапазоні 0–350 мм рт.ст.) у прилеглому до датчиків середовищі та оснащені мініатюрною інкапсульованою відеокамерою [6]. На даний час основними показаннями для проведення капсульної ендоскопії є уточнення діагнозу за шлунково-кишкової кровотечі неясного генезу і дослідження тонкої кишки (генетичні, аутоімунні захворювання, хвороба Крона) [9].

Паралельно з CE були введені двотактні ендоскопи, проте вони більш інвазивні і вимагають седації з можливими ускладненнями, включаючи панкреатит, кровотечу, перфорацію і побічні ефекти, пов'язані із седацією. У порівнянні з CE терапевтичні втручання можливі, однак невеликі ураження можуть бути пропущені через велике збільшення капсули з 1:8 (65 500 пікселів), в той час як збільшення звичайного відеоендоскопа можна розглядати як 1:4 (100 000 – 300 000 пікселів). Тому, за можливості, ендоскопія двотактного типу зазвичай виконується після візуалізації патології з використанням CE або комп'ютерної томографії.

Європейські рекомендації рекомендують CE для неясних шлунково-кишкових кровотеч і анемії після негативної гастроскопії і колоноскопії [6,24]. CE залишається високоінформативним методом, що дозволяє оцінити на ранньому етапі порушення з боку органів шлунково-кишкового тракту, але з досить високою вартістю дослідження, і використовується у високоспеціалізованих медичних центрах і профільних лікувально-профілактичних закладах.

Актуальним питанням сучасної медицини і, особливо, педіатрії є пошук нових та неінвазивних методів діагностики, які дозволять без спеціальної підготовки пацієнта до дослідження з мінімальним ризиком для здоров'я хворого і низькою вартістю оцінити активність запального процесу [5]. Неінвазивна оцінка активності запального процесу в кишечнику використовується для диференціальної діагностики захворювань, визначення активності, важкості запального процесу в якості діагностичного допоміжного

засобу і дозволяє отримати об'єктивну оцінку стану пошкодженого органу. Для визначення активності запального процесу були запропоновані різні біомаркери, з потенційним клінічним проявом, але чутливість і специфічність кожного з них залишається досліджуваною проблемою [39]. При цьому комплексне поєднання біомаркерів найбільш корисне для прогнозування або визначення клінічної активності захворювання і має бути підтверджене додатковими інструментальними методами діагностики.

Одним із таких маркерів, що може бути рекомендований у якості скринінгового тесту, залишається швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Він служить досить простим маркером клінічної активності у пацієнтів із ХЗЗК [23]. Однак цей показник істотно змінюється у хворих з анемією, гострою крововтратою та активним запальним процесом. ШОЕ — малоприматний показник контролю терапії через повільні терміни зниження рівня порівняно з С-реактивним білком (СРБ, С-reactive protein, CRP — білок сімейства пентраксинів, що складається з 5 компонентів субодиниць із молекулярною масою 25 кДа [25]. СРБ у здорових людей рідко перевищує 1 мг/л, але різко підвищується при гострому запаленні, яке опосередковується цитокінами, зокрема ІЛ-6 і подібними до нього за дією ІЛ-11, ІЛ-31, онкостатіном, ІЛ-1В, фактором некрозу пухлини альфа (TNF- α) і глюкокортикоїдами. Рівень СРБ від 10 до 40 мг/л вказує на хронічне запалення або вірусну інфекцію. Період напіврозпаду СРБ досить короткий (19 год), тому цей маркер нестійкий, швидко підвищується і різко зменшується при гострому запаленні, прийомі лікарських препаратів, хірургічному втручанні. Надчутливість рівня СРБ значно корелює з хворобою Крона порівняно з виразковим колітом. Він однаково застосовується у дітей і дорослих, хоча механізм залишається до кінця не вивченим [25]. Марним є визначення рівня надчутливого СРБ при прийомі глюкокортикоїдів, імуномодуючих та імуносупресивних засобів.

Одним із методів діагностики, що володіє високою чутливістю і специфічністю для прогнозування рецидивів виразкового коліту і хвороби Крона, є кількісне визначення рівня кальпротектину. Кальпротектин — це кальційцинк зв'язаний білок активної фази з молекулярною масою 36 кДа, містить один легкий і два важкі поліпептидні ланцюжки [36], також ще називається MRP 8/14 або S100A8/A9, визначається у всіх клітинах і тканинах орга-

нізму і становить 60% білків цитоплазми, нейтрофілів, добре корелює із рівнем лейкоцитів, міченими радіоактивними ізотопами, що використовуються для оцінки перебігу запальних захворювань кишечника [1]. Рівень плазмового кальпротектину значно збільшується (до 40 разів) при інфекційних і запальних захворюваннях та має певний зв'язок із клінічною активністю запальних захворювань кишечника. Однак плазмовий кальпротектин піддається дії протеолітичних ферментів, тому його вміст у крові не є більш інформативним порівняно з рівнем фекального кальпротектину (ФК, Faecal calprotectin, FC) [23]. Концентрація ФК безпосередньо залежить від нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки кишечника і має прямий зв'язок з активністю запального процесу [36]. Метааналіз перспективних досліджень підтверджує, що чутливість і специфічність ФК може скласти до 95%. Точність ФК при порівнянні з ендоскопічною активністю вища у дітей, ніж у дорослих, та вища порівняно із серологічними маркерами: ШОЕ (чутливість 18–52%, специфічність 78–100%), СРБ (чутливість 57%, специфічність 86%), р-ANCA (чутливість 55%, специфічність 89%), ASCA (чутливість 55%, специфічність 93%) [26].

Рівень ФК значно вищий при тотальному ураженні товстої кишки, ніж при активному запаленні в клубовій кишці при хворобі Крона і дистальному та субтотальному ураженні при виразковому коліті. ФК корелює з активним запаленням при ендоскопічному дослідженні і станом слизової оболонки товстої кишки та при рівні понад 100 мкг/г може бути показанням для проведення капсульної ендоскопії, тоді як немає необхідності в капсульній ендоскопії при рівні ФК < 100 мкг/г. Метааналіз активності ФК у пацієнтів із ХЗЗК у стані ремісії показує, що чутливість і специфічність при прогнозуванні рецидиву становить 78% і 73% відповідно. Проте у деяких пацієнтів існує ймовірність помилкової позитивної відповіді, якщо рівень ФК значно нижчий. У більшості випадків негативні значення ФК або значення в межах референтних значень дозволяють скоротити необхідність інструментальних досліджень в осіб із синдромом подразненого кишечника або функціональною патологією. Запропонований алгоритм діагностики ХЗЗК з використанням ФК. Вибір порогу для диференціації синдрому подразненого кишечника і ХЗЗК є предметом постійних

дискусій. Величина 50 мкг/г вказується більшістю виробників наборів для визначення ФК.

Збільшення відмежування (порогового значення) поліпшить специфічність за рахунок чутливості. Вибір порогового значення ФК буде залежати від того, що вважається найбільш важливим, — чутливість чи специфічність, однак при цьому необхідно приймати показник з урахуванням клінічних особливостей окремого пацієнта. У молодого пацієнта може застосовуватися відмежування у 150 мкг/г, тоді як у літнього пацієнта, у якого ризик розвитку злоякісної пухлини шлунково-кишкового тракту вищий, більш низьке відмежування може бути кращим. Оскільки ФК збільшується при гастроентериті, який пов'язаний із вірусною або бактеріальною інфекцією, при його значеннях від 50 мкг/г до 150 мкг/г завжди необхідно повторити дослідження через 2–3 тижні.

ФК був найбільш вивченим фекальним маркером запалення шлунково-кишкового тракту, але останніми роками з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як лактоферин, S100A12, M2-ПК, металопротеїнази, гемоглобін, мієлопероксидаза, лізоцим, поліморфноядерна еластаза, неоптерин та оксид азоту [12,26].

Ще один білок, який є складовою нейтрофілів та активується при гострому запаленні — лактоферин, у тому числі фекальний [36]. Він стійкий протягом п'яти днів у калі при транспортуванні в замороженому стані. Діагностична точність лактоферину у пацієнтів із ХЗЗК може сягати до 80%, чутливість і специфічність неінвазивного методу становить 86% і 100% відповідно.

Використання якісно нового біомаркера S100A12 могло б повністю задовольнити вимоги, зважаючи на високу чутливість і специфічність, простоту виконання дослідження, невисоку вартість [35]. S100A12 є членом S100 кальцій-зв'язуючих білків, що активується позаклітинно і подібний до білків S100A8 і S100A9. S100A12 бере участь у запальному процесі, активно стимулюючи прозапальні цитокіни. Маркер стабільний протягом семи днів при кімнатній температурі і зростає при запальних захворюваннях: артрозо-артрити, хвороба Кавасакі. Рання діагностика і контроль активності запалення досить важливий для педіатрії, що дозволяє уникнути ускладнень на ранніх термінах захворювання. Чутливість і специфічність фекального біомаркера

S100A12 може становити до 86% і 96% відповідно, це вище, ніж у ФК [40]. Інше дослідження [38] також показує, що S100A12 більш інформативний, ніж ФК, його чутливість при хворобі Крона і виразковому коліті становить 81% і 91% відповідно, специфічність — 100%. Фекальний біомаркер S100A12 також підвищується у пацієнтів із бактеріальними та вірусними ентеритами. Дослідження також показують, що рівень фекального S100A12 зменшується при лікуванні протизапальними препаратами, припускаючи, що цей маркер може відображати реакцію медикаментозного лікування та динамічного спостереження за клінічними проявами при тривалій терапії. S100A12 дозволяє оцінити відновлення слизової оболонки та на ранніх етапах охарактеризувати запальний процес, інвазивні і дорогі методи обстеження можуть бути замінені менш дорогим неінвазивним маркером [40]. Дослідження рівня фекальних діагностичних тестів при запальних захворюваннях кишечника дозволяє проводити диференціальну діагностику пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника або синдромом подразненого кишечника, що є важливим скринінгом в гастроентерології при дослідженні хронічної діареї, без ознак ректальної кровотечі [37].

У проспективному багатоцентровому когортному дослідженні [26] із чотирьох фекальних маркерів (кальпротектин 4215 мкг/г (2297–8808), лактоферин 212 мкг/г (114–328), M2-піруваткіназа 363 од/г (119–3104), S100A12 469 мкг/г (193–1112)) щодо їх здатності прогнозувати рефрактерність стероїдів при важкому виразковому коліті у дітей як найбільш ефективний визнано M2-ПК.

Триває вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію [3,19,20]. Цитокіни відіграють важливу роль у діагностиці запальних захворювань кишечника, що було неодноразово продемонстровано ефективністю антицитокінінової терапії. При одночасній активації імунних клітин у власній пластинці слизової оболонки, прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF) стимулюють кишковий епітелій і макрофаги до вироблення хемокінів, що залучають у зону контакту лейкоцити [10,30]. TNF представлений двома спорідненими цитокінами — α - β , що включає наступні біологічні властивості: збудження секреції хемокінів кишковим епітелієм та ініціація апоптозу епітелію та індукцією експресії цитокінів і хемокінів ендотеліальними клітинами з

активною продукцією молекул адгезії [14,35]. TNF відіграє ключову роль в імунній відповіді слизової оболонки кишечника, призводчи до надлишкового запального процесу за рахунок активації мРНК, високого рівня білка в крові, тканинних зразках, фекаліях. Доведено зниження активності запального процесу і різке поліпшення стану пацієнтів на тлі терапії химерними моноклональними антитілами до TNF. ХЗЗК тісно пов'язані з дисбалансом Th1-Th2 імунної відповіді. Одним із Th2 поляризованих цитокінів, похідних CD4⁺ Т-клітин, є ІЛ-4, який активно пригнічує секрецію NO-синтази в ділянках слизової оболонки кишечника, при активації прозапальних цитокінів [14]. ІЛ-4 опосередковує бар'єрну епітеліальну функцію і підвищує секрецію гістаміну, лейкотрієну, ІЛ-5, спільно з активними факторами стовбурових клітин.

Одним із важливих хемокінів, що беруть участь у мукозальному запаленні, регулюють просування лейкоцитарних клітин в кишечнику, що забезпечує адгезію до ендотеліальної вистилки кровоносних судин і здійснює міграцію в слизову оболонку товстої кишки, є ІЛ-8 [4]. ІЛ-8 синтезується поляризованими епітеліальними клітинами у відповідь на активну стимуляцію слизової оболонки бактеріями або вірусними компонентами, а також при активації ІЛ-1, TNF.

У даний час доведено, що ІЛ-8 активно корелює з важкістю та активністю запальних захворювань кишечника і має перехресне реагування з гострим і хронічним запальним процесом, особливо при виразковому коліті [27].

Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) — це антитіла до гранул нейтрофільної цитоплазми, про які вперше було повідомлено у пацієнтів із виразковим колітом у 1990 році [22]. Атипові перинуклеарні ANCA (pANCA) є чутливими до DNase; вони значно збільшуються при виразковому коліті [25]. Подальше дослідження з перспективним набором некласифікованих випадків ХЗЗК показало, що 64% хворих на виразковий коліт мали антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae* ASCA-/pANCA+ [41]. Специфічність та чутливість pANCA становлять 96,3% та 43,3% [29]. Найбільш ранніми описаними та найкраще охарактеризованими серологічними біомаркерами для ХЗЗК є ASCA та pANCA [22,29]. Крім pANCA та ASCA, інші серологічні антитіла, такі як anti-OmpC, ALCA, ACCA, AMCA, anti-L, а також анти-С та панкреатичні аутоантитіла

(PAB) забезпечують діагностику ХЗЗК та диференціальну діагностику інших захворювань [2,6]. Антитіла до мікробних складових були позитивними при хворобі Крона: антитіла до зовнішньої мембрани *Escherichia coli* (OmpC), *Pseudomonas fluorescens* і бактеріального флагеліну (30, 36–40) [16]. Ряд додаткових антиглікальних антитіл також були пов'язані з хворобою Крона: антиманобіозидні вуглеводні антитіла (AMCA), вуглеводні антитіла проти ламінарибіозиду (ALCA), вуглеводні антитіла проти хітобіозиду (ACCA), антиламинарин (Anti L), антихітин (Anti C) [5]. Окремо або в поєднанні серологічні біомаркери демонструють високу специфічність, але меншу чутливість, тим самим мають обмежене значення для скринінгу захворювання.

При спробі диференціювати виразковий коліт від хвороби Крона загалом комбінація ASCA та pANCA дає найкращу специфічність (>90%) і чутливість (~55%). Додавання антитіл OmpC, I2 та CBir1 також підвищує ефективність діагностики [13]. Поєднання декількох антиглікальних антитіл із ASCA та pANCA збільшує чутливість за рахунок специфічності.

Висновки

Діагностика ХЗЗК викликає певні труднощі. «Золотим стандартом» у діагностичному алгоритмі залишаються ендоскопічні методи, оскільки дозволяють проводити гістологічне дослідження зразків біопсії. Однак це інвазивні процедури, які зазвичай вимагають седатії пацієнта, викликають дискомфорт і є відносно дорогими. Інші інструментальні методи, такі як МРТ і КТ, є відносно дорогими, не завжди доступними та не завжди добре переносяться усіма пацієнтами. Використання КТ для моніторингу активності захворювання з часом може призвести до значного радіаційного навантаження. Біомаркери фекалій стають все більш популярними в якості рутинної діагностики для оцінки активності захворювання. Фекальний кальпротектин і лактоферин є найбільш перевіреними біомаркерами запалення кишечника і широко доступні у великих референс-лабораторіях. Ці тести схвалені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), доступні в багатьох європейських країнах і можуть проводитися в клінічній лабораторії лікарні, що скорочує термін для отримання результатів. Витрати на ці аналізи варіюють

на території Європи і США, але, як правило, становлять невелику частку від витрат на ендоскопію з гістологією, навіть якщо вони проводяться повторно для моніторингу лікування. Триває вивчення ролі цитокінів, які виконують про- і протизапальну функцію. Із серологічної діагностики біомаркерами для

ХЗЗК є ASCA та pANCA. Останніми роками з'явилися інші маркери, які можуть виявитися кращими та надавати додаткову інформацію. До них належать інші білки, такі як S100A12, M2-РК, поліморфноядерна еластаза.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS et al. (2011). Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 11: 143–8. doi:10.1016/j.autrev.2011.09.004.
- Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. (2016). Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 4: CD006439. doi:10.1002/14651858.CD006439.
- Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2(1): 49–67. doi:10.1093/jcag/gwy056.
- Cotton JA, Platnich JM, Muruve DA et al. (2016). Interleukin-8 in gastrointestinal inflammation and malignancy: induction and clinical consequences. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 8: 14–16. DOI <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S63682>.
- Dotan I, Fishman S, Dgani Y et al. (2006). Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 131: 366–78 doi:10.1053/j.gastro.2006.04.030.
- Enns RA, Hookey L, Armstrong D et al. (2017). Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology.* 152(3): 497–514. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.032.
- Escher M. Small intestinal capsule endoscopy: Recommendations and limitations of the new ESGE-guideline (2015). *Dtsch Med Wochenschr.* 13: 140.
- Filip M, Iordache S, Saftoiu A, Ciurea T. (2011). Autofluorescence imaging and magnification endoscopy. *World J Gastroenterol.* 17(1): 9–14. doi:10.3748/wjg.v17.i1.9.
- Flemming J, Cameron S. (2018). Small bowel capsule endoscopy Indications, results, and clinical benefit in a University environment. *Medicine (Baltimore).* 97(14): e0148. doi:10.1097/MD.00000000000010148.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. (2015). Immunoregulatory Pathways Involved in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 21(9):2188–93. doi:10.1097/MIB.0000000000000477.
- Ishihara R. (2010). Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy.* 42(8): 672–6. doi:10.1055/s-0029-1244205.
- Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM et al. (2009). Faecal M2-pyruvate kinase: a novel, noninvasive marker of ileal pouch inflammation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 21(5):544–50. doi:10.1097/MEG.0b013e3283040cb3.
- Joossens S, Colombel JF, Landers C et al. (2006). Anti-outer membrane of porin C and anti-I2 antibodies in indeterminate colitis. *Gut.* 55: 1667–9. doi:10.1136/gut.2005.089623.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 474: 307–17. doi:10.1038/nature10209.
- Krystallis C, Koulaouzidis A, Douglas S, Plevris JN. (2001). Chromoendoscopy in small bowel capsule endoscopy: Blue mode or Fuji Intelligent Colour Enhancement? *Digestive and Liver Disease.* 43 (12): 953–957. doi:10.1016/j.dld.2011.07.018.
- Lodes MJ, Cong Y, Elson CO et al. (2004). Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest.* 113:1296–1306. doi:10.1172/JCI20295.
- Morita FHA, Bernardo WM, Ide E et al. (2017). Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: asystematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 17(1): 54.
- Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM, Monkemuller K. (2017). Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with I-Scan and optical enhancement technology. *Dig Endosc.* 26(1): 43–51.
- Norouzinia M, Chaleshi V, Alinaghi S et al. (2018). Evaluation of IL-12A, IL-12B, IL-23A and IL-27 mRNA expression level genes in peripheral mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 11: 45–52.
- Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, Zali MR. (2017). Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 10: 155–167.
- Pennachi CMPS, Moura DTH, Amorim RBP et al. (2017). Lugol's iodine chromoendoscopy versus narrow band image enhanced endoscopy for the detection of esophageal cancer in patients with stenosis secondary toxicastic/corrosive agent ingestion. *ArqGastroenterol.* 54(3): 250–254.
- Rump JA, Scholmerich J, Gross V et al. (1990). A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology.* 181: 406–13. doi:10.1016/S0171-2985(11)80509-7.
- Sherwood RA. (2012). Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *Clin Pathol.* 65(11): 981-5. doi:10.1136/jclinpath-2012-200901.
- Sonnenberg A. (2007). Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology.* 132: 2320–2327. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.108>.
- Toedter GP, Blank M, Lang Y et al. (2009). Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 104: 2768–73. doi:10.1038/ajg.2009.454.
- Turner D, Leach ST, Mack D et al. (2010). Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut.* 59(9): 1207–12. doi:10.1136/gut.2010.211755.
- Van den Bruel A, Jones C, Thompson M, Mant D. (2016). C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Arch Dis Child.* 101(4): 382–5. doi:10.1136/archdischild-2015-309228.
- Wang KK, Okoro N, Prasad G et al. (2011). Endoscopic Evaluation and Advanced Imaging of Barrett's Esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 21(1): 39–51. doi:10.1016/j.giec.2010.09.013.
- Wang Zhi Zhi, Shi KE, Peng JIE. (2017). Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype *Biomedical Reports.* 6: 401–410. doi:10.3892/br.2017.860.
- Weidlich S, Bulau AM, Schwerdt T et al. (2014). Intestinal expression of the anti-inflammatory interleukin-1 homologue IL-37 in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59(2): e18–26. doi:10.1097/MPG.0000000000000387.

31. Weilert F, Binmoeller KF. (2017). New endoscopic technologies and procedural advances for endoscopic hemostasis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 14(9): 1234–1244.
32. Winderman R, Rabinowitz SS, Vaidy K, Schwarz SM. (2019). Measurement of Microvascular Function in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 68(5): 662–668. doi: 10.1097/MPG.0000000000002252.
33. Wurster LM, Ginner L, Kumar A et al. (2018). Endoscopic optical coherence tomography with a flexible fiber bundle. *J Biomed Opt.* 23(6): 1–8. doi: 10.1117/1.JBO.23.6.066001.
34. Xi Luo, Xiao-Xu Guo, Wei-Feng Wang et al. (2016). Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. *World J Gastroenterol.* 22(14): 3845–3851. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3845.
35. Yallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 20:6.
36. Yamamoto T. (2014). The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease. *United European Gastroenterol.* 3: 5–10. doi:10.1177/2050640614558106.
37. Yang Z, Clark N, Park KT. (2014). Effectiveness and cost-effectiveness of measurement of fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 12: 253–262. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.028.
38. Yi F, Feng L, Wu J. (2017). Evaluation of fecal protein S100A12 in patients with inflammatory bowel disease. *Medical Express.* 4(3). Print version ISSN 2318–8111. <http://dx.doi.org/10.5935/medicalexpress.2017.03.03>.
39. You JY. (2018). Features and management of very early onset inflammatory bowel disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 20(5): 341–345.
40. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. (2013). Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull.* 26(6): 753–60. doi:10.1248/bpb.26.753.
41. Zhang Z, Li C, Zhao X et al. (2012). Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 57: 2944–2954. doi:10.1007/s10620-012-2244-y.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Васи́лівна — д.мед.н., проф. кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗУ «БДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Молдован Павло Михайлович — лікар-інтерн ВДНЗУ «БДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Статья поступила в редакцию 29.04.2019 г.; принята в печать 03.09.2019 г.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.