

Ярошевская Т.В.¹, Скрыбина Е.В.¹, Сапа Н.Б.²¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина²КУ «Днепропетровская детская городская клиническая больница № 2 ДООС», г. Днепр, Украина

Значение исследования фекального кальпротектина в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(2):171-175. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129550

Резюме. Актуальность. Воспалительные заболевания кишечника являются одной из наиболее сложных проблем в детской гастроэнтерологии, представляющих не только медицинское, но и социальное значение. В последнее время большое внимание уделяется неинвазивным методам диагностики, среди которых при хронических воспалительных заболеваниях кишечника рассматривают фекальные маркеры воспаления. **Целью** работы являлось изучение диагностической ценности исследования фекального кальпротектина при хронических заболеваниях кишечника у детей. **Материалы и методы.** Обследовано 19 пациентов от 3 до 17 лет с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника в активной фазе (язвенным колитом и неспецифическим язвенным колитом). Группу сравнения составили 12 детей с синдромом раздраженного кишечника. Помимо стандартных методов обследования, у больных изучали содержание кальпротектина в образцах кала с использованием моноклональных антител. **Результаты.** Согласно данным нашего исследования, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника средний уровень кальпротектина в кале превышал нормальные показатели в 3 раза, причем у всех обследованных больных в активной фазе хронических воспалительных заболеваний кишечника кальпротектин кала был повышен. Средние значения фекального кальпротектина были достоверно выше у больных с язвенным колитом по сравнению с пациентами с неспецифическим язвенным колитом. При функциональном заболевании — синдроме раздраженного кишечника — уровни фекального кальпротектина не выходили за пределы нормальных значений ни у одного из пациентов. **Выводы.** Исследование фекального кальпротектина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей представляет высокую диагностическую ценность в качестве скрининга для исключения органической природы заболевания кишечника и определения показаний к проведению инструментальных методов диагностики. Внедрение неинвазивной методики определения кальпротектина в образцах кала у детей с патологией кишечника позволит мониторировать течение хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей в динамике, оценивать результаты проводимой терапии, а также сократить количество проводимых инвазивных методов исследования.

Ключевые слова: кальпротектин; неспецифический язвенный колит; хронический неспецифический язвенный колит; синдром раздраженного кишечника; дети

Введение

Вопросы диагностики и лечения заболеваний пищеварительной системы у детей являются в настоящее время актуальной темой. Согласно данным статистики, заболевания органов пищеварения вы-

ходят на второе место в структуре детских заболеваний. За 2014–2015 гг. в Украине зарегистрирован рост показателей распространенности и заболеваемости хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК) среди трудоспособного населения

[1]. Среди детей и подростков распространенность и заболеваемость ХВЗК имеет некоторую тенденцию к уменьшению. Несмотря на то, что впервые выявленные случаи язвенного колита и болезни Крона среди детского населения за последние годы снизились на 8,7 и 25 % соответственно [1], общая тенденция к росту ХВЗК во всем мире не позволяет оставлять без внимания вопросы ранней неинвазивной диагностики данных заболеваний.

Согласно действующим в Украине протоколам медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (приказ МЗ Украины № 59 от 29.01.2013), в группу воспалительных заболеваний кишечника входят неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона, хронический неспецифический неязвенный колит (ХННК).

Неспецифический язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание толстого кишечника неизвестной этиологии, с проксимальным распространением процесса от прямой кишки, характеризующееся непрерывным воспалением слизистой оболочки (реже — проникающее в подслизистый слой), с рецидивирующим течением и возможностью развития местных и системных осложнений [2–4]. Клиническое течение заболевания характеризуется сменой фаз обострения и ремиссии. К симптомам заболевания относятся: частый, жидкий стул (иногда — запор), примесь крови в кале, тенезмы, часто больные жалуются на абдоминальные боли. При среднетяжелом и тяжелом течении присоединяются симптомы интоксикации, потеря массы тела, а также системные проявления (полиартрит, узловатая эритема, реактивный гепатит, поражение слизистых оболочек, кожи). Тяжесть и агрессивное течение НЯК у детей обуславливают трудности его диагностики и лечения [3–5].

Хронический неспецифический неязвенный колит — это хроническое полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется воспалительно-дистрофическими, атрофическими изменениями слизистой оболочки толстого кишечника, морфологическими признаками дистрофии эпителия, уменьшением глубины крипт и развитием лимфоплазматической инфильтрации разной степени выраженности и функциональными нарушениями. Это заболевание составляет около 10 % всей хронической патологии органов пищеварительной системы. Клиническая картина характеризуется неустойчивостью стула с преобладанием запоров, ложными позывами к дефекации, чувством неполного опорожнения кишечника. Боль чаще ноющего характера, ослабевает после акта дефекации и отхождения газов. Для обострения хронического колита характерно появление или усиление симптомов хронической интоксикации: повышенной утомляемости, сниженного аппетита, головной боли, субфебрилитета [6].

К не менее распространенным заболеваниям можно отнести и функциональное заболевание — синдром раздраженного кишечника (СРК), которое характеризуется сочетанием абдоминальной боли с нарушением частоты и характера стула. В основе

функциональных гастроинтестинальных заболеваний наряду с нарушениями моторики, висцеральной чувствительности органов пищеварения, их секреторной функции, иммунного ответа лежат изменения состава микрофлоры [7]. Дисбаланс кишечной флоры сопровождается симптомами кишечной диспепсии (запоры, поносы, метеоризм, боль, дискомфорт, ощущение переполнения или тяжести в животе). При СРК могут наблюдаться проявления синдрома нарушения пищеварения (стеаторея, амилорея, креаторея), возможно формирование астеновегетативного синдрома.

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника у детей и проведение дифференциальной диагностики с функциональными заболеваниями, построенные на клинических, лабораторных, рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаках, на практике является сложной задачей [4, 5]. Эндоскопический метод с морфологическим исследованием биоптата представляется наиболее информативным, однако он является, с одной стороны, инвазивным методом, с другой — требует дополнительной тщательной подготовки пациента к обследованию. Не менее важна высокая квалификация врача-эндоскописта и врача-морфолога [4]. Поэтому в последнее время все чаще используются такие неинвазивные методы диагностики ХВЗК, как определение фекальных маркеров воспаления [9–12]. К их числу относится фекальный кальпротектин (ФК).

Фекальный кальпротектин — кальцийсвязывающий белок SS100, который был обнаружен в 1980 году Fagerhol et al. [11]. ФК составляет 60 % от внутриклеточной жидкости нейтрофилов, обладает противомикробными и антипролиферативными свойствами. Кальпротектин высвобождается из клеток при их повреждении и попадает в каловые массы. Содержание ФК пропорционально лейкоцитарной миграции, поэтому при ХВЗК показатели повышаются, а при функциональных заболеваниях кишечника остаются в пределах нормы [7–9]. Показано, что концентрация кальпротектина в кале коррелирует с гистологической и эндоскопической активностью ХВЗК [12, 13]. В норме концентрация ФК менее 50 мкг/г кала, повышение ее свыше 100 мкг/г кала отмечается при воспалительных заболеваниях кишечника. Определение ФК дает возможность не только провести дифференциальную диагностику между воспалительными заболеваниями кишечника и СРК, но и оценить степень воспалительных заболеваний кишечника [14, 15], а также эффективность проводимой терапии [16].

Цель работы: изучение диагностической ценности исследования кальпротектина при хронических заболеваниях кишечника у детей.

Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях гастроэнтерологического отделения детской городской клинической больницы № 2 г. Днепра — клинической базы кафедры пропедевтики детских болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Был обследован 31 пациент от 3 до 17 лет, 19 мальчиков и

12 девочек. Пациенты были разделены на группы в зависимости от выявленной патологии — органической или функциональной. Среди детей с органическими заболеваниями первую группу составили 4 пациента с НЯК, вторую — 15 детей с неспецифическим неязвенным колитом, третью группу (сравнения) составили 12 больных с функциональным заболеванием — синдромом раздраженного кишечника.

Все дети поступали в гастроэнтерологическое отделение в период обострения заболевания. Обследование проводили в соответствии с унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения, принятыми в Украине (2013). Диагноз базировался на сочетании нескольких параметров: анамнеза, тщательного осмотра пациента, результатах илеоколоноскопии с биопсией и гистологического исследования биоптатов. Активность ХВЗК определяли с учетом общего состояния ребенка, интенсивности болевого синдрома, лихорадки, частоты стула, наличия гемоколита, изменений гемограммы в виде лейкоцитоза и повышения скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, изменений протеинограммы. Эндоскопически оценку активности проводили с учетом протяженности поражения, наличия язвенных дефектов, эрозий, контактной кровоточивости, изменения сосудистого рисунка, а также наложений слизи на поверхности слизистой оболочки кишки. У всех больных исследовали уровень кальпротектина в образцах кала.

Концентрация уровня ФК определялась методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием моноклональных антител. Концентрация кальпротектина более 50 мкг/г оценивалась как положительный результат теста. Диагностическая ценность метода определялась на основе сравнения показателей кальпротектина в трех группах пациентов. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Вычисляли среднее арифметическое, стандартную ошибку среднего, стандартное отклонение, критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторные и эндоскопические проявления заболевания у 19 детей позволили диагностировать хронические воспалительные заболевания кишечника — НЯК (4 пациента) и ХННК (15 человек). Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Симптомы НЯК проявлялись у всех детей абдоминальным болевым синдромом (боли до, во время и после дефекации, с локализацией в левой подвздошной области или нижних отделах живота), диареей, явлениями гемоколита, субфебрильной лихорадкой, воспалительными изменениями гемограммы, повышением С-реактивного белка, повышением α_2 -глобулина.

Клинические симптомы при ХННК характеризовались абдоминальным болевым синдромом, преобладанием запоров, снижение массы тела было не-

характерно. При ХННК повышение температуры отмечалось у одного пациента, явлений гемоколита у детей не было, лабораторные показатели в большинстве случаев (80 %) оставались в пределах нормы.

Кишечные симптомы СРК проявлялись нарушением дефекации и приступообразной тупой, давящей или распирающей болью в животе, метеоризмом. Боль и метеоризм чаще возникали при стрессовой ситуации, усиливались после еды, перед дефекацией и проходили после дефекации. Как правило, у наших пациентов имел место вариант СРК с запором — дефекация 2–3 раза в неделю, с напряжением, чувство неполного опорожнения кишечника, изменение формы и характера каловых масс (твердые, сухие, «овечий» кал, иногда кашицеобразный или жидкий стул с первой плотной порцией). У детей присутствовали жалобы общего характера: головная боль, утомляемость, покальвание или небольшая боль в области сердца, чувство кома в горле. Общий анализ крови и биохимические гематологические тесты у детей были в пределах возрастной нормы.

При эндоскопическом исследовании у пациентов с НЯК имели место отечность, гиперемия, изменение сосудистого рисунка слизистой, контактная кровоточивость, наличие эрозий и язвенных дефектов слизистой кишечника, при морфологическом исследовании — уменьшение числа бокаловидных клеток, деформация крипт, лимфоцитарная инфильтрация. При проведении колоноскопии у детей с ХННК определялись гиперемия слизистой оболочки, изменения сосудистого рисунка без выявления дефектов. Морфологически обычно отмечались лимфоцитарная инфильтрация, дистрофические изменения слизистой и сглаженность крипт.

У всех 31 обследованного пациента были изучены уровни кальпротектина в образцах кала. Средние концентрации ФК у пациентов представлены в табл. 2.

Наиболее высокими средние показатели кальпротектина были в группе детей с НЯК. Поскольку пациенты обследовались в период обострения заболевания, нормальных значений фекального кальпротектина в этой группе не было ни у кого. При ХННК также содержание кальпротектина оказывалось повышенным, и средние значения превышали норму более чем в 2 раза. В то же время у всех пациентов с СРК показатели ФК не выходили за пределы нормальных значений. В целом же среди всех пациентов с ХВЗК уровень ФК составил $149,68 \pm 15,62$ мкг/г, то есть в 3 раза выше пороговых значений. Различия в группах детей с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника высокодостоверны ($p < 0,001$).

В заключение следует отметить, что проведение исследования содержания кальпротектина в кале является простой и неинвазивной методикой, которая может дополнить клинико-лабораторные данные при ХВЗК, облегчить их дифференциальную диагностику с функциональными заболеваниями. Такие клинические проявления, как абдоминальный болевой синдром, симптомы кишечной диспепсии, астенический синдром, являются общими для ХВЗК и СРК.

Таблица 1. Выявленные клинические симптомы у обследованных пациентов, %

Клинический симптом	Группа 1 (НЯК), n = 4	Группа 2 (ХННК), n = 15	Группа 3 (СРК), n = 12
Запоры	–	–	83,3
Диарея	100	33,3	16,7
Кровь в кале	100	–	–
Абдоминальная боль	80	86,7	100
Лихорадка	50	6,7	–
Снижение массы тела	20	13,3	8,3

Таблица 2. Концентрация фекального кальпротектина у пациентов, мкг/г

Группы обследованных пациентов	M ± m	N
Группа 1 (НЯК)	291,50 ± 43,91	4
Группа 2 (ХННК)	111,87 ± 11,85*	15
Группа 3 (СРК)	17,33 ± 5,14**	12

Примечания: * – различия между группами 1 и 2 достоверны ($p < 0,05$); ** – различия между группами 2 и 3 достоверны ($p < 0,001$).

Неспецифические лабораторные признаки воспаления могут присутствовать вследствие сопутствующей патологии. Решающими в диагностике обоснованно считаются данные инструментального (эндоскопического и морфологического) исследования. При этом даже визуальная и морфологическая оценка не гарантирует правильный диагноз. Вероятно, что исследование кальпротектина в кале без учета всех клинико-лабораторных и инструментальных данных также не решает проблемы диагностики ХВЗК. Однако при более чем двукратном превышении показателя выше нормы результаты теста в диагностике ХВЗК являются информативными, что было продемонстрировано в ходе исследования у детей с НЯК и ХННК в активной фазе заболевания.

Выводы

1. Исследование ФК при ХВЗК представляет высокую диагностическую ценность в качестве скрининга для подтверждения органической природы заболевания кишечника и определения показаний к проведению инвазивных инструментальных методов диагностики.

2. В активном периоде ХВЗК происходит повышение ФК в соответствии со степенью активности заболевания, что позволяет мониторировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии. При использовании фекального кальпротектинового теста двукратное превышение нормального показателя можно считать диагностически значимым.

3. Внедрение неинвазивной методики определения кальпротектина в образцах кала у детей с патологией кишечника позволит ограничить частоту проводимых инвазивных методов исследования, однако не исключает проведения колоноскопии с биопсией для первичной диагностики заболевания и в динамике, в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи детям с ХВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

- Stepanov YuM, Skyrda IYu, Petishko OP. Chronic inflammatory bowel diseases: epidemiological features in Ukraine. *Gastroenterologia*. 2017;51(2):97-105. doi: 10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703. (in Russian).
- Belousova EA. Iazvennyi kolit i bolezni Krona [Ulcerative colitis and Crohn's disease]. Tver: Triada; 2002. 128 p. (in Russian).
- Khalif IL, Loranskaia ID. Vospalitel'nye zabolevaniia kishchnika (nespetsificheskii iazvennyi kolit i bolezni Krona). *Klinika, diagnostika i lechenie [Inflammatory bowel disease (nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease). Clinic, diagnosis and treatment]*. Moscow: Miklosh; 2004. 88 p. (in Russian).
- Denisova MF. Modern approaches to the diagnosis of ulcerative colitis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2014;3(59):113-115. (in Russian).
- Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostic of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1670-89. doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.001.
- Belousova OYu. Chronic non-specific nonulcer colitis in children. *Perinatologiya i pediatriya*. 2013;1(53):87-91. (in Russian).
- Maev IV, Kucheriavyi IuA, Cheremushkin SV. Evoliutsiia predstavlenii o sindrome razdrzhennogo kishchnika [Evolution of ideas about irritable bowel syndrome]. Moscow: Forte-print; 2013. 80 p. (in Russian).
- Pavlenko NV, Voloshyn KV, Ganzij OB, Slobodjanjuk OL. Determination of intestine inflammation markers in diagnostic search in children with intestinal diseases. *Zdorov'e rebenka*. 2016;5(73):47-50. doi:10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78940. (in Ukrainian).
- Stepanov YuM, Psareva IV. The role of biomarkers in the diagnostics of chronic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologia*. 2017;1(51):56-63. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872. (in Ukrainian).
- Sherwood RA. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol*. 2012 Nov;65(11):981-5. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200901.
- Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scand J Haematol*. 1980;24(5):393-398. doi: 10.1111/j.1600-0609.1980.tb02754.x.

12. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res.* 2012 Apr;159(4):313-25. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.001.

13. Otten CM, Kok L, Witteman BJ, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(9):1275-80. doi: 10.1515/CCLM.2008.246.

14. Pang T, Leach ST, Katz T, Day AS, Ooi CY. Fecal biomarkers of intestinal health and disease in children. *Front Pediatr.* 2014;2:6. doi: 10.3389/fped.2014.00006.

15. Peterson CG, Sangfelt P, Wagner M, Hansson T, Letesjö H, Carlson M. Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(8):810-20. doi: 10.1080/00365510701452838.

16. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Sep;14(36):5584-5589. PMID: 18810778.

Получено 07.03.2018 ■

Ярошевська Т.В.¹, Скрябіна К.В.¹, Сапа Н.Б.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 2 ДОР», м. Дніпро, Україна

Значення дослідження фекального кальпротектину в діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника у дітей

Резюме. Актуальність. Запальні захворювання кишечника є однією з найбільш складних проблем в дитячій гастроентерології, що мають не тільки медичне, але й соціальне значення. Останнім часом велика увага приділяється неінвазивним методам діагностики, серед яких при хронічних запальних захворюваннях кишечника розглядають фекальні маркери запалення. **Метою** роботи було вивчення діагностичної цінності фекального кальпротектину при хронічних захворюваннях кишечника у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 19 пацієнтів від 3 до 17 років з хронічними запальними захворюваннями кишечника в активній фазі (виразковим колітом і хронічним неспецифічним невиразковим колітом). Групу порівняння становили 12 дітей із синдромом подразненого кишечника. Крім стандартних методів обстеження, у хворих вивчали вміст кальпротектину в зразках калу з використанням моноклональних антитіл. **Результати.** Згідно з даними нашого дослідження, у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями кишечника середній рівень кальпротектину в калі перевищував нормальні показники в 3 рази, причому в усіх обстежених хворих в актив-

ній фазі хронічних запальних захворювань кишечника кальпротектин калу був підвищений. Середні значення фекального кальпротектину були вірогідно вище у хворих з виразковим колітом порівняно з пацієнтами з неспецифічним невиразковим колітом. При функціональному захворюванні — синдромі подразненого кишечника — рівні фекального кальпротектину не виходили за межі нормальних значень у жодного з пацієнтів. **Висновки.** Вивчення фекального кальпротектину при хронічних запальних захворюваннях кишечника у дітей має високу діагностичну цінність як скринінг для виключення органічної природи захворювання і визначення показань для проведення інструментальних методів діагностики. Впровадження неінвазивної методики вивчення кальпротектину в зразках калу дозволить моніторувати перебіг хронічних запальних захворювань кишечника у дітей в динаміці, оцінювати результати терапії, а також скоротити кількість інвазивних методів обстеження.

Ключові слова: кальпротектин; неспецифічний виразковий коліт; хронічний неспецифічний невиразковий коліт; синдром подразненого кишечника; діти

T.V. Yaroshevskaya¹, K.V. Skriabina¹, N.B. Sapa²

¹SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²MI "Dnipropetrovsk Children's City Clinical Hospital 2 of DRC", Dnipro, Ukraine

Value of fecal calprotectin in the diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases in children

Abstract. Background. Inflammatory bowel diseases are considered to be one of the most difficult problems of children gastroenterology, which have not only medical but also social significance. Recently, a lot of attention has been paid to non-invasive diagnostic methods such as fecal markers of inflammation in chronic inflammatory bowel diseases. The aim of the research was to study the diagnostic value of fecal calprotectin in chronic bowel diseases in children. **Materials and methods.** We have examined 19 patients aged 3 to 17 years in the active phase of chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and non-specific non-ulcerative colitis). The comparison group included 12 children with irritable bowel syndrome. In addition to standard examination methods, we have studied the level of calprotectin in fecal samples using monoclonal antibodies. **Results.** According to the data of our research, in patients with chronic inflammatory bowel diseases, the average level of calprotectin in feces 3 times exceeded the normal values, and since patients were examined in the active phase

of chronic inflammatory bowel diseases, the fecal calprotectin level was increased in all of them. The level of fecal calprotectin was significantly higher in patients with ulcerative colitis in comparison with those with non-specific non-ulcerative colitis. In functional disease — irritable bowel syndrome, the level of fecal calprotectin did not exceed the normal values in any of the patients. **Conclusions.** The study of fecal calprotectin level in chronic inflammatory bowel diseases in children has high diagnostic value as a screening for the exclusion of the organic nature of bowel disease and determination of indications for using instrumental diagnostic methods. The implementation of non-invasive technique to evaluate calprotectin in fecal samples in children with intestinal pathology will allow monitoring the dynamic course of the chronic inflammatory bowel diseases in children, assessing the results of the therapy, and reducing the number of invasive methods of examination.

Keywords: calprotectin; ulcerative colitis; chronic non-specific non-ulcerative colitis; irritable bowel syndrome; children