



Волошин К.В.<sup>1</sup>, Павленко Н.В.<sup>2</sup>, Ржевская О.А.<sup>1</sup>, Драчевская Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

<sup>3</sup>Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская детская клиническая больница № 19» Харьковского городского совета, г. Харьков, Украина

## Скрининговая диагностика заболеваний толстого кишечника у детей

For cite: Zdorov'e rebenka. 2019;14(Suppl 1):S95-S98. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165527

**Резюме. Актуальность.** Вопросы скрининговой диагностики заболеваний толстого кишечника у детей на догоспитальном и первичном этапах оказания медицинской помощи актуальны. В качестве неинвазивного и экономически доступного метода диагностики предлагается определение фекальных маркеров кишечного воспаления в кале у детей с жалобами и клиническими проявлениями, характерными для патологии толстого кишечника. **Цель исследования:** сравнительный анализ состояния слизистой оболочки толстого кишечника с результатами определения фекальных маркеров кишечного воспаления. **Материалы и методы.** Обследовано 40 детей в возрасте 6–18 лет. Всем детям проведена верификация диагноза с помощью эндоскопического исследования. Фекальные маркеры кишечного воспаления определялись при помощи СИТО TEST Calprotectin-Lactoferrin. **Результаты.** Сопоставление результатов эндоскопического исследования с результатами определения фекальных маркеров кишечного воспаления свидетельствует о достоверной степени совпадений (95 %,  $p < 0,05$ ) положительных результатов СИТО TEST Calprotectin-Lactoferrin с определяемыми эндоскопически признаками воспалительного процесса в толстом кишечнике. **Выводы.** Показано, что предлагаемый в качестве скрининговой диагностики метод определения фекальных маркеров кишечного воспаления обладает достаточной чувствительностью и может быть использован на догоспитальном и первичном диагностическом этапах, в том числе и для выделения группы пациентов для последующего эндоскопического исследования.

**Ключевые слова:** дети; скрининг; кишечник; кальпротектин; лактоферрин

### Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) во многих случаях начинаются в детском возрасте и могут манифестировать в течение всей жизни пациента, снижая ее качество и нередко приводя к инвалидизации. Частота встречаемости язвенного колита и болезни Крона растет как в Украине, так и в странах Западной Европы [1]. Однако выявление и своевременная постановка диагноза в детском возрасте в Украине зачастую запаздывает. Причиной этому может быть недостаточная настороженность педиатров и семейных врачей, низкий уровень оснащенности диагностическим (эндоскопическим) оборудованием, особенно в

небольших городах, сравнительно высокая стоимость лабораторных исследований, инвазивность инструментальной диагностики.

Заподозрить ВЗК следует у детей с хронической абдоминальной болью и диареей. Также сигналами тревоги («красными флагами») являются эпизоды кишечного кровотечения и гемоколита, потеря массы тела и анемия. В данных случаях необходимо проведение полного диагностического комплекса, включая эндоскопическое исследование кишечника и гастродуоденальной зоны с последующей морфологической диагностикой биоптатов слизистой оболочки (СО) исследуемых органов [2, 3]. Такая диагностика воз-

можно лишь в условиях специализированного стационара и требует тщательной подготовки больного и наличия диагностического оборудования. Это делает невозможным проведение такого исследования на первичных этапах оказания помощи и в недостаточно оснащенных медицинских учреждениях, что, в свою очередь, диктует необходимость поиска неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики, которые могут широко применяться в педиатрической практике и в качестве первичного скрининга [4, 5].

Активное обследование пациентов с типичными клиническими проявлениями даст возможность выделить группу для последующего направления в специализированный стационар и проведения диагностики в полном (максимально возможном) объеме (группа с высокой вероятностью ВЗК) и группу, подлежащую дальнейшему наблюдению (группа с низкой вероятностью ВЗК) [6, 7].

Одним из путей решения этого вопроса является определение фекальных маркеров кишечного воспаления в кале, таких как кальпротектин и лактоферрин [4, 5].

Кальпротектин — кальцийсодержащий белок, обладающий бактериостатическими и фунгицидными свойствами. В образцах фекалий уровень кальпротектина в 6 раз выше, чем в плазме крови [8]. Кальпротектин — белок активной фазы, также называется MRP 8/14 или S100A8/A9. Это основной белок цитозоля с молекулярной массой 36 кДа, связывающий кальций и цинк, продуцируемый полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами и плоским эпителием (кроме эпителия кожи) [4, 9]. После связывания с кальцием становится устойчивым к расщеплению под действием лейкоцитарных и микробных ферментов. Конкурируя с различными ферментами за ограниченное количество цинка, кальпротектин способен ингибировать многие цинк-зависимые ферменты [4, 5], что приводит к эрадикации микроорганизмов [5].

Установлена высокосignificant роль кальпротектина как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и показателя интенсивности воспалительного процесса в кишечнике [8, 10]. Изменения содержания кальпротектина у детей и взрослых обусловлены клинической активностью воспалительных заболеваний кишечника и тесно связаны с объемом поражения толстой кишки. Установлено, что концентрация кальпротектина достигает максимальных значений у пациентов с сочетанным поражением толстой и подвздошной кишки и тотальным поражением желудочно-кишечного тракта [3, 11].

Лактоферрин — маркер лейкоцитов, высвобождающийся из поврежденных клеток и увеличивающийся при бактериальной инфекции. Этот железосвязывающий белок является естественным антимикробным, антигрибковым и противовирусным белком, обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, поддерживает микробаланс в гастроинтестинальной системе. Содержание данных белков в кале пропорционально лейкоцитарной миграции в желудочно-кишечном тракте [7, 10].

Таким образом, повышение уровня кальпротектина и лактоферрина в кале дает возможность судить о наличии воспалительного процесса в кишечнике.

**Цель работы:** сравнительный анализ результатов исследования фекальных маркеров кишечного воспаления (лактоферрина и кальпротектина) с результатами эндоскопического исследования слизистой оболочки кишечника у детей.

## Материалы и методы

Были обследованы 40 детей в возрасте 6–18 лет на базе некоммерческого предприятия «Городская детская клиническая больница № 19» (г. Харьков, Украина). Все дети госпитализированы с жалобами и клиническими проявлениями, характерными для заболеваний кишечника (боль в левой подвздошной области, неустойчивый стул, нерегулярная, болезненная дефекация, урчание, вздутие живота, эпизоды крови в кале). Всем детям проведена верификация диагноза с помощью эндоскопического исследования, выполнено копрологическое исследование, клинический анализ крови.

Маркеры кишечного воспаления определялись при помощи СИТО TEST Calprotectin-Lactoferrin для определения кальпротектина и лактоферрина в фекалиях. Материалом служил утренний кал, также использованный для копрологического исследования.

## Результаты и обсуждение

Все дети были разделены на 3 возрастные группы: 6–11 лет, 12–14 лет и 15–18 лет. Результаты эндоскопического исследования кишечника у пациентов различных возрастных групп представлены в табл. 1.

У детей младшего и среднего возраста эндоскопически неизменная слизистая оболочка кишечника встречалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). Катаральные и деструктивные изменения (эрозии) слизистой оболочки встречались у детей старшего возраста ( $p < 0,05$ ).

Результаты копрологического исследования у детей с разной эндоскопической картиной СО кишечника представлены в табл. 2.

**Таблица 1. Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки толстого кишечника**

Возраст (годы)	Состояние СО кишечника		
	Неизменная слизистая	Катаральные изменения	Деструктивные изменения
6–11 (n = 16)	14 (87,5 ± 8,2 %)*	0	2 (12,5 ± 8,2 %)
12–14 (n = 9)	7 (77,8 ± 13,8 %)*	1 (11,1 ± 13,8 %)	1 (11,1 ± 13,8 %)
15–18 (n = 15)	4 (26,7 ± 12,8 %)	3 (20,0 ± 12,8 %)	8 (53,3 ± 12,8 %)*

**Примечание:** \* — достоверно значимые отличия ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2. Результати копрологічного дослідження в залежності від ендоскопічних характеристик СО кишечника**

Копроцітограма	Ендоскопічна картина СО кишечника		
	Незмінена слизова	Катаральні зміни	Деструктивні зміни
Епітелій (n = 14)	1 (7,1 ± 6,8 %)	3 (21,5 ± 10,9 %)	10 (71,4 ± 12,0 %)*
Лейкоцити (n = 12)	0	2 (16,6 ± 10,7 %)	10 (83,4 ± 10,7 %)*
Еритроцити (n = 3)	0	0	3 (100 %)*
Слизь (n = 14)	0	3 (21,5 ± 10,9 %)	11 (78,5 ± 10,9 %)*

**Примечание:** \* – достовірно значимі відмінності ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3. Результати СІТО TEST Calprotectin-Lactoferrin в залежності від результатів ендоскопічного дослідження товстого кишечника**

Стан СО кишечника	Кальпротектин		Лактоферрин	
	Позитивний	Негативний	Позитивний	Негативний
Незмінена (n = 25)	1 (4,0 ± 3,9 %)	24 (96,0 ± 3,9 %)*	1 (4,0 ± 3,9 %)	24 (96,0 ± 3,9 %)*
Катаральні зміни (n = 4)	3 (75,0 ± 21,6 %)*	1 (25,0 ± 21,6 %)	3 (75,0 ± 21,6 %)*	1 (25,0 ± 21,6 %)
Деструктивні зміни (n = 11)	11 (100 %)*	0	11 (100 %)*	0

**Примечание:** \* – достовірно значимі відмінності ( $p < 0,05$ ).

Представлені в табл. 2 дані свідчать про відсутність будь-яких достовірних ознак, властивих запальному процесу, що характерно для дітей з незмінною слизовою оболонкою кишечника. В випадках виражених катаральних і деструктивних змін клітинні елементи (лейкоцити, еритроцити, епітелій), збільшене кількість слизу визначалися достовірно частіше ( $p < 0,05$ ), що відповідає картині запального процесу в кишечнику.

Клінічний аналіз крові не виявив патологічних змін в групах дітей 6–11 і 12–14 років, в той час як в групі дітей 15–18 років в ряді випадків відзначалося підвищення швидкості осідання еритроцитів.

Результати СІТО TEST Calprotectin-Lactoferrin в залежності від результатів ендоскопічного дослідження показані в табл. 3.

Отримані дані свідчать про достовірно частіше спостереження позитивного результату тесту ( $p < 0,05$ ) в випадках ендоскопічно визначених катаральних і деструктивних змін слизової оболонки кишечника. При ендоскопічно незмінній слизовій результат тесту був достовірно частіше негативним ( $p < 0,05$ ).

Сопоставлення отриманих результатів ендоскопічного дослідження з результатами визначення фекальних маркерів кишечно-запалення дає можливість заявити про достовірну ступінь (95 %,  $p < 0,05$ ) збігів позитивних результатів СІТО TEST Calprotectin-Lactoferrin з визначеними візуально і підтверджуваними копрологічним дослідженням ознаками запального процесу в товстому кишечнику.

## Выводы

1. Катаральні і деструктивні зміни СО кишечника характерні переважно для дітей середньої і старшої вікових груп. У пацієнтів 6–11 років незмінна СО кишечника визначалася ендоскопічно достовірно частіше.

2. Фекальні кальпротектин і лактоферрин достовірно частіше були позитивними у дітей з катаральними і деструктивними змінами СО кишечника (75 і 100 % випадків відповідно). В групі пацієнтів з ендоскопічно незмінною СО кишечника результати тесту достовірно частіше були негативними.

3. Визначення фекальних маркерів кишечно-запалення з допомогою СІТО TEST Calprotectin-Lactoferrin може бути широко використано в педіатричній практиці як неінвазивна скринінгова діагностика і при неможливості проведення ендоскопічного дослідження. Позитивний результат тесту може служити основою для виділення дітей в групу для подальшого діагностичного пошуку (лабораторна діагностика, ендоскопія, морфологія) з метою верифікації діагнозу.

**Конфлікт інтересів.** Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

- Lychkovska OL, Hnateyko OZ, Yavorskyi OH, et al. The role of fecal inflammatory biomarkers in the differential diagnosis of the organic and functional bowel disorders in children. *Modern Gastroenterology*. 2015;(82):28-34. (in Ukrainian).
- Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017 May 31;357:j2083. doi: 10.1136/bmj.j2083.

3. Masoodi I, Tijjani BM, Wani H, Hassan NS, Khan AB, Hussain S. Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review. *Ger Med Sci.* 2011 Feb 16;9:Doc03. doi: 10.3205/000126.
4. Holtman GA, Lismann-van Leeuwen Y, Day AS, et al. Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1; 171(10):984-991. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1736.
5. Henderson P, Anderson NA, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 May;109(5):637-45. doi: 10.1038/ajg.2013.131.
6. Joishy M, Davies I, Ahmed M, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jan;48(1):48-54. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816533d3.
7. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Aug;15(8):1190-8. doi: 10.1002/ibd.20933.
8. Fagerhol MK, Andersson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. Calprotectin (the L1 leucocyte protein). In: Smith VL, Dedman JR, eds. *Stimulus response coupling: the role of intracellular calcium-binding proteins.* Boca Raton, Fla: CRC Press; 1990. 187-210 pp.
9. Sudan D, Vargas L, Sun Y, Bok L, Dijkstra G, Langnas A. Calprotectin: a novel noninvasive marker for intestinal allograft monitoring. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):311-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180f61af4.
10. Dolgikh TI. Fecal calprotectin - a non-invasive biomarkers of inflammation in the intestines. *Poliklinika.* 2013;(1-3):44-46. (in Russian).
11. Schwartz M, Regueiro M. Prevention and treatment of post-operative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011 Feb;13(1):95-100. doi: 10.1007/s11894-010-0152-x.

Получено 26.02.2019

Волошин К.В.<sup>1</sup>, Павленко Н.В.<sup>2</sup>, Ржевська О.О.<sup>1</sup>, Драчевська О.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня № 19» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

### Скринінгова діагностика захворювань товстого кишечника у дітей

**Резюме. Актуальність.** Питання скринінгової діагностики захворювань товстого кишечника у дітей на догоспітальному та первинному етапах надання медичної допомоги є актуальними. Як неінвазивний і економічно доступний метод діагностики пропонується визначення фекальних маркерів кишкового запалення в калі у дітей зі скаргами і клінічними проявами, характерними для патології товстого кишечника. **Мета дослідження:** порівняльний аналіз стану слизової оболонки товстого кишечника з результатами визначення фекальних маркерів кишкового запалення. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 дітей віком 6–18 років. Усім дітям проведена верифікація діагнозу за допомогою ендоскопічного дослідження. Фекальні маркери кишкового запалення визначалися за допомогою CITO TEST Calprotectin-Lactoferrin.

**Результати.** Зіставлення результатів ендоскопічного дослідження з результатами визначення фекальних маркерів кишкового запалення свідчить про вірогідний ступінь збігів (95 %,  $p < 0,05$ ) позитивних результатів CITO TEST Calprotectin-Lactoferrin з визначеними ендоскопічно ознаками запального процесу в товстому кишечнику. **Висновки.** Показано, що пропонується як скринінгова діагностика метод визначення фекальних маркерів кишкового запалення має достатню чутливість і може бути використаний на догоспітальному та первинному діагностичному етапах, в тому числі і для виділення групи пацієнтів для подальшого ендоскопічного дослідження.

**Ключові слова:** діти; скринінг; кишечник; кальпротектин; лактоферин

K.V. Voloshyn<sup>1</sup>, N.V. Pavlenko<sup>2</sup>, O.O. Rzhavska<sup>1</sup>, O.V. Drachevska<sup>3</sup><sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine<sup>3</sup>Municipal non-profit enterprise "City Children's Clinical Hospital 19" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

### Screening diagnostics of large intestine diseases in children

**Abstract. Background.** Questions of the screening diagnostics of large intestine diseases in children at the prehospital and primary stages of medical care are relevant. Fecal markers of intestinal inflammation testing in children with complaints and clinical manifestations typical to the pathology of the large intestine are proposed as a non-invasive and economically accessible diagnostic method. The purpose of the study was a comparative analysis of the large intestine mucous membrane state with the results of the fecal markers of intestinal inflammation testing. **Materials and methods.** Forty children aged 6–18 years old were examined. The diagnosis was verified by endoscopy in all children. Fecal markers of intestinal inflammation were determined using Calprotectin-Lac-

toferrin CITO TEST. **Results.** Comparison of the results of endoscopic studies with that of fecal markers of intestinal inflammation test indicates a significant coincidence (95 %;  $p < 0.05$ ) of positive results of Cito Test Calprotectin-Lactoferrin with signs of inflammation in the large intestine founded in endoscopy. **Conclusions.** It has been shown that the proposed method of screening diagnostics for the determination of fecal markers of intestinal inflammation is sufficiently sensitive and can be used at the prehospital and primary diagnostic stages, including the selection of a group of patients for subsequent endoscopic examination.

**Keywords:** children; screening; intestine; calprotectin; lactoferrin