

Алгоритм диференційної діагностики захворювань кишечника у дітей

Т.О. Крючко, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,

І.М. Несіна, к.мед.н., доцент,

О.А. Пода, к.мед.н., асистент,

І.О. Коленко, к.мед.н, асистент,

кафедра педіатрії № 2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Серед хронічних захворювань травної системи важливе місце посідають захворювання кишечника. Формуючись у періоди інтенсивного росту і розвитку дитини, коли фізіологічні функції незрілі, ці захворювання призводять до розвитку хронічної патології дорослих, зумовлюючи розвиток тривалої непрацездатності і навіть інвалідизацію дорослого населення. До *запальних захворювань кишечника (ЗЗК)*, які характеризуються хронічним ідіопатичним запаленням шлунково-кишкового тракту, відносять [2, 3, 8, 18]:

- виразковий коліт (ВК);
- хворобу Крона (ХК);
- хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК).

Диференційна діагностика запальних захворювань кишечника з функціональними розладами, такими як синдром подразненого кишечника (СПК), пов'язана з певними труднощами, зумовленими схожими клінічними проявами. Відсутність чітких діагностичних критеріїв, інвазивність діагностичних процедур робить досить складною своєчасну постановку діагнозу [7, 14]. Сьогодні вкрай необхідно розробити диференційно-діагностичний підхід, який би обмежив гіпердіагностику функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей, що уможливило би своєчасну, адекватну та раціональну терапію запальних захворювань кишечника в дитячому віці.

Поширеність ЗЗК у різних регіонах має широкий діапазон. За даними експертів, частота ВК становить 30-240 випадків, ХК – 10-150 випадків на 100 тис. населення. Останнім часом відзначається зростання захворюваності на ВК і ХК та «омолодження» цієї патології [4, 5, 6]. Пік захворюваності припадає на віковий період 20-40 років, однак ці патології спостерігаються як серед малюків, так і серед людей літнього віку. Захворюваність дітей на ХК становить від 3,1 до 16,6 на 100 тис. дитячого населення [4, 8, 11].

Не викликає сумніву актуальність проблеми *функціональних захворювань кишечника (ФЗК)*. Згідно з Римськими критеріями III, до ФЗК відносять [14]:

- синдром подразненого кишечника;
- функціональне здуття;
- функціональний закреп;
- функціональну діарею;
- ФЗК невстановленого походження.

За даними епідеміологічних досліджень, в Україні скарги, характерні для СПК, спостерігаються у близько 14% учнів середніх шкіл та понад 50% дітей із рецидивуючим абдомінальним больовим синдромом [7]. Нині «золотим» стандартом в діагностиці запальних захворювань кишечника, до яких відносять виразковий коліт і хворобу Крона, вважається ендоскопічне дослідження товстої кишки з множинною біопсією. Однак цей метод обстеження є не тільки трудомістким, певною мірою інвазивним, але й вельми дорогим.

У зв'язку з цим особливий інтерес становлять дослідження фекальних біомаркерів – кальпротектину і лактоферину. Кальпротектин є кальцій-зв'язуючим білком, який інгібує металопротеїнази, має антибактеріальну, протигрибкову активність, становить близько 60% цитоплазматичних білків нейтрофілів і виявляється в усіх біологічних рідинах (мокротинні, асцитичній рідині, калі та ін.) у кількості, пропорційній ступеню запальної реакції. У ряді досліджень доведено, що фекальний кальпротектин є маркером інтестинального запалення і дає змогу неінвазивно диференціювати СПК і ЗЗК, моніторувати терапію ВК і ХК, є потенційним скринінговим маркером для колоректальної неоплазії.

Лактоферин (ЛФ) – залізосполучний глікопротеїн із молекулярною масою 80 kDa (синоніми: лактотрансферин, GIG12, HLF2, інгібуючий ріст білок 12), еволюційно наймолодший представник сімейства трансферинів – катіоноактивних залізо-

сполучних глікопротеїнів. Дослідження, присвячені лактоферину, нечисленні, проте їх результати вказують, що цей маркер дає можливість ефективно диференціювати запальні захворювання і синдром подразненого кишечника. За результатами наукових досліджень, чутливість і специфічність визначення лактоферину для ВК становила 92 і 88%, для ХК – 92% і 80% відповідно [5, 12, 13, 19, 20].

Метою нашого дослідження стала оцінка ефективності фекальних біомаркерів як критерію диференційної діагностики органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 54 дитини (31 дівчинка і 23 хлопчики) віком від 6 до 15 років: 28 дітей віком 6-11 років і 26 хворих 12-15-річного віку (середній вік $9,96 \pm 4,49$ років). Хворі діти перебували на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні № 1 (гастроентерологічні ліжка) Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні. Усіх пацієнтів обстежено за єдиним протоколом з інформованою згодою батьків. Діагноз ЗЗК встановлювався згідно з Наказом № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [10]. Для досягнення мети проведено ретельний аналіз анамнезу дітей. Діагноз ФЗК виставлявся згідно з Римськими критеріями III перегляду [9, 15]. Для верифікації діагнозу дітям проводилося лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження, бактеріологічне дослідження калу, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ректороманоскопію (колоноскопію), іригографію (за показаннями).

Усіх обстежених умовно поділили на 2 групи:

- перша – діти з запальними захворюваннями кишечника (22 хворих);
- друга – діти з синдромом подразненого кишечника (32 хворих).

Серед обстежених хворих із запальними захворюваннями кишечника: 4 дітей з діагнозом ВК, 2 – із ХК та 16 – із ХННК. Діти з діагнозами ВК та ХК мали тривалий анамнез захворювання (у середньому 3-5 років), а діти з ХННК – до 3 років.

У дослідженні визначали наявність фекальних маркерів запалення – кальпротектину та лактоферину, використовуючи тест-систему СІТО TEST Calprotectin-Lactoferrin для імунохроматографічного аналізу (дистрибуцію здійснює ТОВ «Фармаско»), що дає змогу одночасно виявляти обидва маркери. Пороговий рівень тесту для визначення кальпротектину (hCp) становить 500 нг/мл (50 мкг/г), лактоферину (hLf) – 100 нг/мл (10 мкг/г).

Статистичну вірогідність даних обчислювали за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У більшості обстежених хворих (66,7%) дебют захворювання збігався з молодшим шкільним віком (від 6 до 12 років), що, можливо, пов'язано з періодами інтенсивного росту та розвитку організму дитини, зміною харчування та способу життя, початком навчання в молодших класах школи. Ці фактори значно підвищують стресогенний вплив на організм дитини. Аналізуючи анамнез захворювання, ми встановили, що у більшості дітей із СПК та ХННК (81,3 та 62,5% відповідно) тривалість перебігу захворювання перевищувала 1 рік, а у хворих із ХК та ВК становила 3-5 років. Для дітей із СПК був характерним рецидивуючий перебіг хвороби без виражених сезонних загострень. Рецидиви захворювання, як правило, були пов'язані з різними психоемоційними навантаженнями. Тривалість захворювання у більшості (78,1%) дітей становила від 1 до 3 років. Характерним було пізнє звернення до лікаря або симптоматичне лікування вдома, спрямоване лише на тимчасове зняття абдомінального болю (у 43,7% випадків).

Незалежно від того, запальні чи функціональні захворювання було діагностовано у дитини, загальними були фактори, які сприяли розвитку патології. Перше місце посідав психоемоційний стрес, пов'язаний із навчанням у школі. Друге – особливості харчової поведінки. Результати опитування батьків показали, що майже третина хворих обох груп перебувала на штучному вигодовуванні, нерідко з періоду новонародженості. Досить високу частку в дітей першої групи становило раннє змішане вигодовування (36,4%). Більше ніж у 70% дітей старшої вікової групи спостерігалось нераціональне харчування. Воно полягало як у порушеннях режиму (поспішність у їжі, їда перед сном, переїдання та ін.), так і в характері харчування (незбалансованість за основними нутрієнтами; жирна, гостра їжа; зловживання солодощами, солодкими газованими напоями тощо). Як правило, порушення режиму, якості і характеру харчування були взаємопов'язаними, досягаючи в усіх перерахованих випадках високої достовірності ($p < 0,001$).

Детальний аналіз предикторів розвитку захворювань кишечника в обстежених дітей свідчить, що у 59,1% хворих першої групи та у 34,4% представників другої групи відзначається високий рівень перенесених кишкових інфекцій і паразитарних захворювань (лямбліоз, гельмінтна інвазія). Високий інфекційний індекс і частий прийом антибактеріальних препаратів спостерігались у кожній третій дитини з функціональними розладами кишечника та у половини хворих із ЗЗК. Підтвердженням ролі кишкової мікрофлори в патогенезі розвитку захворювань кишечника є дисбіоз, який діагностувався практично в усіх хворих і мав не стільки кількісний, скільки якісний характер. Кількісні зміни полягали в незначному зменшенні індигенної мікрофлори, якісні – у зниженні її захисних

властивостей, зростанні вмісту кишкової палички зі зміненими властивостями і збільшенні умовно-патогенної мікрофлори. Роль кишкової мікрофлори більшість авторів розглядає як тригерний фактор, що призводить до неадекватної імунної відповіді при запальних захворюваннях кишечника [4, 16]. Для хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту характерна коморбідність: ізольоване ураження травного органу є рідше винятком, ніж правилом.

Оцінку ступеня активності патологічного процесу проводили з використанням педіатричних індексів: у дітей із ХК – Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI), а з ВК – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) [5, 6, 18]. На момент госпіталізації хворі з хронічними запальними захворюваннями кишечника перебували в періоді ремісії, про що свідчили дані анкетування. Ранжування індексу активності запального процесу у хворих із ХК (2 хворих) відповідало 20-28 балам (легка або середньотяжка форма хвороби), 3 дітей із ВК обстежувалися в періоді ремісії (< 10 балів) і 1 дитина мала низький ступінь активності (23 бали). Клініко-лабораторні показники дітей із ХННК відповідали періоду неповної клініко-лабораторної ремісії.

Аналіз скарг і об'єктивних даних дає підстави охарактеризувати перебіг органічних та функціональних розладів кишечника як хронічні рецидивуючі захворювання, клінічними проявами яких є переважно абдомінальний біль ниючого характеру, часто пов'язаний із прийомом їжі, що підсилюється до або під час акту дефекації і зменшується після відходження випорожнень і газів. Кишковий синдром у дітей обох груп супроводжувався астеновегетативними порушеннями у вигляді слабкості, втомлюваності, а також емоційної лабільності та роздратування. Разом із абдомінальним болем основною скаргою хворих було порушення дефекації (зміни ритму випорожнень і характеру калових мас). Відзначено, що нестійкі випорожнення не характерні для ХННК; частіше при цій патології відзначався хронічний закреп. Серед скарг при диспептичному синдромі преувальювали скарги на зниження апетиту, нудоту та відрижку.

Порушення фізичного і статевого розвитку – специфічні прояви для дитячого контингенту хворих із запальними захворюваннями кишечника, які можуть проявлятися за декілька років до початку хвороби [4, 5, 6, 19], а при відсутності адекватної терапії стати незворотними [17]. Частота порушень фізичного розвитку, за даними експертів, досягає 22% на момент встановлення діагнозу [4, 11]. Причому в дебюті, наприклад хвороби Крона, та при низькій активності патології ці ознаки можуть бути єдиним проявом захворювання, що нерідко призводить до помилкової і пізньої діагностики [4].

Аналіз об'єктивного статусу дітей виявив відставання у фізичному розвитку всіх дітей із ХК та –

у 3 із 4 хворих на ВК. У хворих цієї групи також привертала увагу симптоми інтоксикації (блідість шкіри, ціаноз під очима, зміни слизової оболонки та шкіри, характерні для полігіповітамінозу). У дітей із ХННК та СПК масо-ростові показники відповідали нормі.

Особливістю результатів копрологічного дослідження у дітей із ЗЗК була наявність слизу, кишкового епітелію та незначної кількості лейкоцитів (36,7%) поряд із підвищеним вмістом жирних кислот, нейтрального жиру, м'язових та йодофільних волокон. У 68,7% хворих другої групи також відзначалася помірна стеаторея з невеликою кількістю зерен крохмалю та помірною кількістю слизу.

Усім дітям з органічними та функціональними захворюваннями кишечника було проведено експрес-діагностику для визначення наявності фекальних маркерів запалення (кальпротектину та лактоферину). Як показали результати, в усіх дітей першої групи тест на кальпротектин був позитивним; наявність лактоферину у випорожненнях відзначалась у третини обстежених (двоє з ХК і загостренням ВК; четверо з ХННК на тлі лактазної недостатності та проявів харчової алергії). У дітей другої групи тести на ці фекальні маркери були негативними. Отримані результати дають підстави рекомендувати лікарям первинного контакту використовувати ці тести як диференційні маркери запальних та функціональних захворювань кишечника.

Дітей, у яких тести були негативними, при виключенні діагнозу хірургічної патології та симптомів «тривоги» можна лікувати за протоколами функціональних захворювань кишечника в амбулаторно-поліклінічних умовах із подальшою оцінкою ефективності терапії. Діти з запальними захворюваннями кишечника, у яких експрес-тести були позитивними, потребують консультації дитячого гастроентеролога з подальшим обстеженням та лікуванням в умовах дитячого стаціонару.

Правильний діагноз захворювання при абдомінальному болю в дітей базується, перш за все, на ретельно зібраному анамнезі, даних клінічно-параклінічного обстеження на різних етапах надання лікувально-профілактичної допомоги. Підозра педіатра та/або сімейного лікаря на хірургічну причину болю в животі дитини потребує обов'язкової консультації дитячого хірурга. Необхідно пам'ятати перелік захворювань, які є причиною болю в животі і загрожують життю дитини: апендицит, інвагінація кишки, защемлена грижа, травма, пухлини, сепсис, заворот кишок, позаматкова вагітність, діабетичний кетоацидоз, внутрішньочеревний абсцес, аневризма аорти, пероральні отруєння (наприклад, залізом, свинцем, аспірином). Показання для консультації дитячого хірурга [3]:

- виражений абдомінальний біль або біль, що підсилюється, з прогресуючими ознаками дегідратації;

- блювота з домішками жовчі або кишкового вмісту;
- пасивне напруження м'язів передньої черевної стінки;
- наявність позитивного симптому Щоткіна – Блюмберга;
- виражене здуття живота з дифузним тимпанітом;
- ознаки, що свідчать про наявність рідини або крові в черевній порожнині;
- виражена абдомінальна травма;
- абдомінальний біль, причину якого встановити важко.

Висновок

Алгоритм диференційної діагностики запальних та функціональних захворювань кишечника передбачає:

- детальне вивчення анамнезу хворого з аналізом предикторів захворювання;
- оцінку об'єктивного статусу;
- при необхідності – своєчасне направлення до дитячого хірургічного стаціонару.

Одним із важливих моментів диференціації органічних та функціональних захворювань є проведення тестів на визначення фекальних біомаркерів – кальпротектину та лактоферину, які дають можливість на етапі амбулаторно-поліклінічної допомоги поставити діагноз і призначити протокольне лікування дітям із функціональними розладами. Позитивні результати виявлення фекальних біомаркерів свідчать про необхідність подальшого обстеження хворого в умовах гастроентерологічного відділення для верифікації діагнозу.

Список літератури

1. Белоусова О.Ю. Дисбактериоз кишечника как фактор риска развития хронических заболеваний кишечника у детей / О.Ю. Белоусова // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1. – С. 73-75.
2. Белоусова О.Ю. Хронічний неспецифічний невиразковий коліт: клінічний перебіг, класифікація, критерії діагностики та принципи лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Белоусова. – Х., 2008. – 39 с.
3. Денисова М.Ф. Клинические особенности и эффективность патогенетической терапии болезни Крона у детей / М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка, М.Б. Дыба, Т.Д. Задорожная, Т.Н. Арчакова // Современная педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 90-95.
4. Денисова М.Ф. Современные подходы к диагностике язвенно-колита у детей // Современная педиатрия. – 2014. – № 3 (59). – С. 113-115.

5. Волосовец А.П. Абдоминальная боль у детей: проблемно-ориентированный подход / А.П. Волосовец, С.П. Кривоусов // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 13-14 (333-334).

6. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: российский педиатрический консенсус / Потапов А.С., Алиева Э.И., Габруская Т.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Корниенко Е.А., Панфилова В.Н., Печкуров Д.В., Ратникова М.А., Ревнова М.О., Ситникова Е.П., Урсова Н.И., Федуллова Э.Н., Цимбалова Е.Г., Шумилов П.В., Щербакова О.В., Шиголева Н.Е. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 18-30.

7. Крючко Т.О. Особливості нейрогуморальної регуляції в дітей із синдромом подразненого кишечника / Т.О. Крючко, Т.В. Шпехт, С.М. Зінківська // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6. – С. 50-53.

8. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 3. – С. 5-13.

9. Маркеры кишечного воспаления при заболеваниях кишечника. Обзор литературы / Татьяна О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С. [и др.] // Педиатрич. фармакол. – 2008. – Т. 5. – № 3. – С. 39-45.

10. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». – Київ, 2013. – С. 143-158.

11. Современные представления о хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки у детей (часть 1) / Захарова И.Н., Корovina Н.А., Копейкин В.Н. [и др.] // Вопр. практич. педиатрии. – 2009. – Т. 4. – № 1. – С. 39-45.

12. Степанов Ю.М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 44-48.

13. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Татьяна О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. – № 3. – С. 46-54.

14. Шадрін О.Г. Сучасні підходи до диференціальної діагностики функціональних захворювань кишечника у дітей / О.Г. Шадрін, О.М. Платонова, О.О. Старець // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4 (47). – С. 76-82.

15. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old) according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study / H. Helgeland, G. Flagstad, J. Grøtta J. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 309-315.

16. Fecal calprotectin, disease activity, and decision making in pediatric IBD / Awad Alqahtan, Ivana Sunjic, Sharif Shahib [et al.] // JPGN. – 2013 – Vol. 57, Suppl 1. – P. 65-66.

17. Kornbluth A., Sachar D. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis Practice Guidelines in Adults American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterology. 2010. Vol. 105. P. 501-523.

18. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence based Consensus Guidelines / Dan Turner, Arie Levine, Johanna C. Escher [et al.] // JPGN. – 2012. – Vol. 55, № 3. – P. 340-361.

19. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis // J. Crohns Colitis. – 2008. – Vol. 2. – P. 1-23.

20. The diagnostic accuracy of combining faecal calprotectin with common blood tests in the investigation of suspected paediatric inflammatory bowel disease / P. Henderson, S.J. Lawrence, A. Casey [et al.] // UEG Journal. – 2013. – Vol. 1, Suppl. 1. – P. 531.

Ⓟ