

Noli nocere!

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНОГО АЛГОРИТМУ
ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ТА ОРГАНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У
ДІТЕЙ**

ЗМІСТ

ВСТУП.....	
РОЗДІЛ I. ОСНОВНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ.....	
РОЗДІЛ II. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
РОЗДІЛ III. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ПІДХОДІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ.....	
3.1. Клінічна характеристика дітей обстежених груп.....	
3.2. Оцінка ролі основних предикторів розвитку функціональної та органічної патології кишечника.....	
3.3. Результати лабораторно-інструментальних досліджень та їх роль в диференційній діагностиці захворювань кишечника.....	
3.4. Фекальні біомаркери в якості диференційно-діагностичного критерію неінвазивної діагностики захворювань кишечника.....	
ВИСНОВКИ.....	
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС – вегетативна нервова система

ВК – виразковий коліт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

КТ – комп'ютерна томографія

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МРТ – магнітно-резонансна томографія

СО – слизова оболонка

СПК – синдром подразненого кишечника

УЗД – ультразвукове дослідження

ХК – хвороба Крона

ХННК – хронічний неспецифічний невиразковий коліт

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність проблеми. Тенденція до зростання частоти хронічної запальної патології кишечника (виразкового коліту (ВК) та хвороби Крона (ХК)) набуває все більшої актуальності серед населення різних країн світу. Згідно даних Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO), за тяжкістю, частотою ускладнень і летальністю дана патологія посідає одне із найбільш вагомих місць в структурі захворюваності шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [8, 20]. Саме тому вкрай необхідною залишається диференційна діагностика функціональних розладів травлення та запальних захворювань кишечника – виразкового коліту й хвороби Крона. За даними різних авторів поширеність ВК у світі складає в середньому 30-240 випадків на 100 тис. населення. В нашій країні цей показник становить 28,4 на 100 тис. населення зі щорічним приростом вперше виявленої патології (3,5 на 100 тис. населення) [2, 4, 12, 17, 19, 20]. На частку захворюваності серед дітей припадає 8-15% від даних у дорослих. Із середини 80-х років ХХ сторіччя відмічається тенденція до зростання частоти виявлення ХК у дітей [4, 8, 11, 12]. Станом на 2014 р. в Україні зареєстровано близько 100 дітей з ХК, на відміну від країн Європейського Союзу, де захворюваність становить від 3 до 17 на 100 тис. дитячого населення [4, 5, 6, 12]. Виділений в останні роки як окрема нозологічна одиниця, хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК), незважаючи на проблемні питання щодо діагностики та клінічні особливості перебігу у дітей, становить близько 10% всієї хронічної патології органів травлення, значно перевищуючи інші хронічні запальні захворювання (О.Ю. Белоусова, 2011, 2013; Н.М. Malaty et al., 2013; Е.К. Muller, 2014). Серед дітей молодшого шкільного віку розповсюдженість синдрому подразненого кишечника (СПК) становить 21%, а серед дітей середнього і старшого шкільного віку – більше 19% [17, 24].

Незважаючи на досягнення значного прогресу у розумінні патофізіологічних механізмів, запальні захворювання кишечника потребують

подальшого поглибленого вивчення, та насамперед, оптимізації критеріїв своєчасної діагностики й удосконалення диференційно-діагностичного алгоритму.

Такий стан проблеми спонукає практикуючого лікаря до пошуку простих та неінвазивних методик, які на амбулаторному етапі допоможуть вчасно верифікувати патологію кишечника та розпочати лікування.

Мета дослідження: оцінка діагностичної значимості фекальних біомаркерів запалення для оптимізації диференційно-діагностичного алгоритму захворювань кишечника у дітей.

Завдання дослідження:

1. Дослідити основні предиктори ризику розвитку захворювань кишечника у дітей.
2. Вивчити особливості клінічного перебігу функціональних і запальних захворювань кишечника у дітей.
3. Визначити діагностичну значимість фекальних біомаркерів кальпротектину та лактоферину в якості неінвазивних маркерів запалення при захворюваннях кишечника.
4. Розробити диференційно-діагностичний алгоритм ведення хворих з запальними й функціональними захворюваннями кишечника.

Об'єкт дослідження – запальні та функціональні захворювання кишечника у дітей.

Предмет дослідження – фактори ризику, клінічна характеристика хворих із захворюваннями кишечника, критерії діагностики, фекальні біомаркери запалення.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, катамнестичні, клінічні, інструментальні, імунохроматографічні, аналітико-статистичні.

РОЗДІЛ I. ОСНОВНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ

Аналіз публікацій останніх років, насамперед західних авторів (Medline – Національна Медична Бібліотека США), дозволив прослідкувати тенденцію до гіпердіагностики функціональних розладів, зокрема СПК, через схожість клінічних симптомів з органічними ураженнями [4, 6,]. Це зумовлено тим, що функціональна патологія кишечника має ряд спільних ознак поряд з запальними захворюваннями, найчастіше з хронічним неспецифічним невиразковим колітом, хоча найбільш характерним проявом СПК є моторні порушення товстого кишечника. Саме тому, ЗЗК та СПК необхідно ретельно віддиференціювати одне від одного, що в свою чергу потребує ретельної клініко-морфологічної характеристики кожного захворювання.

Етіологічно-патофізіологічні аспекти розвитку запального процесу в кишечнику достатньо різносторонні, та, на жаль, до кінця ще не вивчені. Хронічний коліт давно відомий в гастроентерологічній практиці як наслідок кишкової інфекції. Найбільш частими збудниками постінфекційного хронічного коліту є: сальмонели, шигели, еширихії, ієрсинії, кампілобактерії [17,32]. Раніше перенесені гострі кишкові інфекції призводять до порушення стану мікробіома кишечника, при цьому на фоні порушеної толерантності у таких хворих розвивається хронічний неспецифічний невиразковий коліт [14]. Паразитарна інвазія (лямбліоз, амебіаз тощо) може бути також однією з причин розвитку важкого запального процесу (аж до розвитку виразкового коліту). [5,13,21].

Як показують дані літератури багаточисленних зарубіжних та вітчизняних авторів велика увага приділяється кишковому дисбактеріозу, хоча рубрика не внесена до МКХ - 10 у вигляді самостійної нозологічної одиниці. Наявність органічного ураження (запальні або навіть ерозивні зміни) слизової оболонки дистальних відділів тонкого та товстого кишечника, можна вважати морфологічно

підтвердженим діагнозом хронічного коліту на фоні бактеріологічного синдрому кишкового дисбактеріозу [2].

Суттєве значення в патогенезі ЗЗК мають дизкінезії - порушення моторної функції кишечника [36,37,43]. Саме такі порушення обумовлюють основні клінічні прояви коліту – абдомінальний біль, розлади випорожнень. Основними функціями товстого кишечника є резервуарна, евакуаторна, всмоктувальна, які напряду залежать від рухової активності кишечника, а її розлади призводять до порушення функціонального статусу на всьому його протязі [26,44]. Однак механізм виникнення порушення рухових функцій ШКТ вивчений неповністю. В деяких випадках, вони можуть бути обумовлені аномаліями розвитку й положення товстого кишечника (доліхосигма, мегаколон, синдром Пайра), тоді, зазвичай, в основі розвитку хронічного закрепу, поряд з механічними факторами стоять моторні порушення, що в свою чергу гіпотетично сприяють розвитку запальних захворювань кишечника.

Як показують наші спостереження та проаналізовані багаточисленні роботи науковців, одним з провідних факторів в розвитку захворювань кишечника є аліментарний – порушення режиму та характеру харчування [2,3,7,12,19, 28, 39]. Це підтверджується й тим, що великий відсоток дітей у віці до 1 року через поліетиологічну сукупність факторів знаходяться на штучному або змішаному вигодовуванні. Глобальний банк даних ВООЗ володіє інформацією про 94 країни і 65% всіх немовлят у світі. Згідно цим даним на початку ХХІ сторіччя лише близько 35% всіх грудних дітей отримують виключно грудне молоко у віці від 0 до 4 місяців [23]. У старшому віці нераціональне харчування спостерігається також у переважної більшості дітей [4,8,17]. Нерегулярне одноманітне харчування, зловживання гострою та смаженою їжею, солодощами, а в підлітковому віці – захоплення солодкими газованими напоями, алкоголем, використання неправильних дієт можуть призводити до порушення моторики товстого кишечника з наступним розвитком запального процесу. Недотримання режиму (безладний прийом їжі, часті перекуси та переїдання, їжа в сухом'ятку, поспішність під час прийому їжі), як правило, поєднуються з порушенням

характеру харчування [44], що в свою чергу призводить до порушення кишкового травлення та всмоктування.

Також в літературних джерелах останніх років описано не мало свідчень, про зв'язок генетичної схильності по захворюванням органів травлення у батьків та найближчих родичів дитини з формуванням патології товстого кишечника [26]. Таким чином, при визначенні етіології захворювання слід мати на увазі, що в більшості випадків на організм дитини діє не один, а комплекс факторів, однак в кожному конкретному випадку потрібно намагатися виділити найголовніші з них.

Диференційна діагностика ЗЗК з функціональними розладами має певні складності, які обумовлені схожими клінічними симптомами. Відсутність чітких діагностичних критеріїв, інвазивність методів діагностики, їх трудомісткість та значна вартість робить досить складною своєчасну постановку діагнозу. У зв'язку з цим час від моменту першого контакту з хворим до постановки клінічного діагнозу ЗЗК в нашій країні становить близько 3 років, в той час як в країнах Європи – 4-10 місяців [1,3,8,10,27,31]. Тому, вкрай необхідним є розробка диференційно-діагностичного алгоритму, який би обмежив надмірну діагностику функціональних порушень шлунково-кишкового тракту у дитячому віці, що дало б можливість проведення своєчасної, адекватної та раціональної терапії запальних захворювань кишечника.

В практиці лікарів-гастроентерологів діагностика органічної патології у дітей потребує поряд з ретельними клініко-анамнестичними та об'єктивними даними використання складних інструментальних методів дослідження [12,21]. Вибір методу повинен визначатися перш за все, його раціональністю, необхідністю та достатньою інформативністю для виявлення функціональних, запальних та деструктивних змін слизової оболонки (СО) кишечника, аномалій його розвитку та положення. Пошук нових діагностичних методик, направлений на уточнення тяжкості й ступеня інтенсивності ЗЗК продовжується. На сучасному етапі в роботу гастроентерологів все більше впроваджують педіатричні індекси для оцінки клінічної активності ЗЗК: Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) та Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) [6,7,8], проте

проблемні питання діагностики й лікування залишаються найбільш складною задачею в дитячій гастроентерології. Поряд із загально-клінічними та лабораторними методами (копрологічне та бактеріологічне дослідження калу) важливе місце займають інструментальні дослідження (ендоскопічні, рентгенологічні та ультразвукове дослідження). Для підтвердження діагнозу широко застосовують аналіз прицільно взятих біопатів слизової оболонки товстої кишки [2,10,14].

Згідно діючого клінічного уніфікованого гастроентерологічного протоколу «золотим» стандартом в діагностиці запальних захворювань кишечника, насамперед, виразкового коліту і хвороби Крона, вважається ендоскопічне дослідження товстої кишки з множинною біопсією. Ендоскопія – найбільш поширений інструментальний метод дослідження, який дозволяє отримати інформацію про стан слизової оболонки дистального відділу товстої кишки (ректороманоскопія) або всього відділу (колоноскопія), про тонус кишечника, його вміст, зміни судинного малюнку, наявність пухлин, поліпів, ураження СО [11,18,19]. В педіатричній практиці перевагу віддають ректороманоскопії як більш простому, менш інвазивному і в більшості випадків достатньо інформативному методу дослідження [10,17]. При хронічних колітах СО прямої та сигмоподібної кишки стоншується, набрякає, стає блідою, з вираженим судинним малюнком. Проведення колоноскопії для діагностики хронічних уражень дистальних відділів ШКТ залишається дискусійним питанням в дитячій гастроентерології. Майже у 80% хворих з функціональними розладами кишечника при загальноприйнятій підготовці та безпосередньо при проведенні колоноскопії виникає виражений больовий синдром, що слугує умовою для припинення даної маніпуляції. Ретельна підготовка хворого, яка зокрема включає багаторазові очисні клізми, може призвести до подразнення здорової СО та появи точкових крововиливів. Ці зміни нерідко є причиною невірної висновку про наявність запалення. Таким чином, можливість помилкової інтерпретації ендоскопічної картини на користь запального процесу СО достатньо велика. Незважаючи на це, на сучасному етапі ендоскопічне дослідження є основним методом діагностики запальних

захворювань кишечника [1,11,14]. Заключний діагноз, що відокремлює органічну патологію кишечника від функціональних розладів остаточно формується після дослідження біопсійного матеріалу на кінцевому етапі обстеження хворого, що, на жаль, не завжди проводиться, тим більше, в педіатрії. Нормальна ендоскопічна картина у хворих з клінічними ознаками патології кишечника переводить таких пацієнтів в розділ функціональної патології [9,17,20].

В ряді досліджень особлива увага приділяється впровадженню відносно нових методів – відеокапсульній ендоскопії, магнітно-резонансній томографії (МРТ) та комп'ютерній томографії (КТ) [1,8,21] , які значно розширюють діагностичні можливості. Капсульна ендоскопія дозволяє лікарю обстежити всі відділи кишечника, а висока якість зображень підвищує діагностичну цінність, що особливо важливо при діагностиці хвороби Крона. Ця неінвазивна технологія достатньо зручна, не заподіює хворому ніякого дискомфорту й не вимагає тривалої госпіталізації, при цьому одноразові капсули повністю виключають ризик інфікування. Однак, на сьогодні методика є надзвичайно дороговартісною процедурою й має певні недоліки, що унеможливають проведення біопсії з усіх відділів кишечника з наступним гістологічним дослідженням біопатів. В якості додаткових методів для виключення кишечних конгломератів та міжкишкових абсцесів одноразово можуть використовуватися КТ й МРТ. Ці методики є достатньо інформативними й мають особливо важливе значення в діагностиці при підозрі на онкологічну патологію, проте зайняти провідне місце в діагностичному алгоритмі, вони змогли насамперед, серед дорослого контингенту хворих.

Аналіз сучасного стану патології ШКТ різного генезу показав, що стратегія діагностики захворювань кишечника потребує уточнення. Результати впровадження нових технологій значно підвищили потенціал діагностичних лабораторій, які дозволяють проводити визначення біомаркерів не тільки в сироватці крові, але й у калі. У зв'язку з актуальністю зазначеної проблеми особливий інтерес в наукових статтях багатьох авторів представляють дослідження фекальних біомаркерів запального процесу кишечника, які нерідко

можуть скласти альтернативу колоноскопії. Даний тест дозволяє диференціювати органічні захворювання кишечника і функціональні розлади [9, 15, 17, 43].

Кальпротектин – кальцій-зв'язуючий білок, який має антибактеріальну й протигрибкову активність, індукує апоптоз в злоякісних і доброякісних культурах клітин [12, 18, 22, 23]. Даний біомаркер є основним білком цитолізу й виявляється в усіх біологічних рідинах (мокротинні, асцитичній рідині, калі та ін..) пропорційно ступеню запальної реакції. Кальпротектин становить близько 60% цитоплазматичних білків нейтрофілів, який після зв'язування з кальцієм стає стійким до руйнування під дією лейкоцитарних і мікробних ферментів. Цей протеїн стійкий, може зберігатися в калі при кімнатній температурі до 7 днів, що робить його ідеальним діагностичним маркером. Доведена вагома роль кальпротектину як маркера нейтрофільного запалення при захворюваннях травного тракту та показника інтенсивності запального процесу. Збільшення рівня кальпротектину при ЗЗК є перш за все результатом посиленої міграції нейтрофілів через запальну слизову оболонку кишечника [22].

Лактоферин – залізо-сполучний глікопротеїн, являється цитоплазматичним білком нейтрофілів та компонентом гострої запальної реакції. Має антибактеріальну та імуномодулюючу активність, вивільняється з лейкоцитів, що містяться в калі. Маркер стійкий до протеолізу і не деградує протягом 4 днів. Головною причиною наявності нейтрофілів у калі пацієнтів з хронічною діареєю є хронічні запальні захворювання товстої кишки (хвороба Крона, виразковий коліт). Лактоферин вважається провісником ентеропатогенних інфекцій у дітей з діареєю. Проте, слід зауважити, що лактоферин входить до складу грудного молока, тому у дітей, що знаходяться на природньому вигодовуванні, проведення цього тесту недоцільне, оскільки можна отримати хибнопозитивний результат [2, 16, 21, 24].

Зміни вмісту кальпротектину у дітей і дорослих обумовлені клінічною активністю запальних захворювань кишечника і тісно взаємопов'язані з обсягом ураження товстої кишки. Відомо, що максимальна його концентрація виявляється у пацієнтів з поєднаним ураженням товстої кишки з клубовою або при

тотальному ураженні ШКТ. Тест з визначенням кальпротектину може бути використаний для комплексної діагностики захворювань тонкого та товстого кишечника, а також для моніторингу, прогнозування рецидивів і контролю ефективності лікування хворих з виразки колітом та хворобою Крона[12].

При пошкодженні слизової оболонки кишечника спостерігається виділення великої кількості кальпротектину з калом, який є маркером активності лейкоцитів й інтерстиціального запалення ШКТ. Він може виявлятися навіть в невеликих (менше 1 г) кількостях калу. При ЗЗК рівень кальпротектину може збільшуватися від 3 до декількох тисяч разів в порівнянні з даними у здорових людей, що є свідченням запального процесу. Про відновлення слизової буде свідчити повернення до норми цього показника [15, 23, 34]. Пошкодженню СО кишечника сприяє як підвищена проникність слизової, так і розвиток запалення з утворенням ерозій та виразок. Мікрофлора з патогенними властивостями, що знаходиться в кишечнику у великих кількостях, виділяє токсичні речовини, які забезпечують хемотаксис лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, які перебувають у вогнищі запалення, де і вивільняють кальпротектин [15, 19, 26].

Підвищення концентрації фекального кальпротектину є ознакою запального процесу і може свідчити про високий ризик рецидиву захворювання, при цьому рівні лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок можуть бути в межах норми. Кількісна градація кальпротектину слугує неінвазивним критерієм клініко-ендоскопічної активності ЗЗК у дітей, який дозволяє визначати об'єм ураження кишечника у пацієнтів з ХК та ВК. Багаточисленні дослідження довели, що інтенсивність запалення корелює зі ступенем тяжкості процесу. Велику роль відіграє відсутність протипоказань щодо проведення даного тесту всіх категорій пацієнтів. Це дозволяє проводити дослідження як в гострий період захворювання, так і в період ремісії. [15, 26, 34].

Таким чином, визначення фекального кальпротектину дозволяє швидко, доступно й найголовніше безболісно отримати перші результати без ендоскопічного і/або радіологічного дослідження, оскільки показник даного

фекального біомаркера корелює з ендоскопічною та гістологічною оцінкою активності ВК та ХК.

Таким чином, перспективними для диференціації запальних та функціональних хвороб кишечника, є сучасні імунохроматографічні тести (СІТО TEST Calprotectin – Lactoferrin), негативні результати яких дозволять лікарю встановити діагноз та призначити лікування згідно діючого протоколу на амбулаторно-поліклінічному етапі допомоги. Отримання позитивних результатів передбачає подальше обстеження пацієнта для верифікації діагнозу. Виходячи з цього, труднощі діагностики, несприятливий прогноз перебігу ЗЗК у дітей, широка розповсюдженість функціональних розладів ШКТ потребують перегляду сучасних діагностичних можливостей.

РОЗДІЛ II. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та методи дослідження

У дослідженні прийняли участь 47 дітей віком від 2 до 15 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні №1 (гастроентерологічні ліжка) Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні в 2015-2017рр.

Відкритим когортним методом дітей було розподілено на 2 групи. До основної групи увійшло 22 дитини з запальними захворюваннями кишечника, групу порівняння склали 25 дітей із синдромом подразненого кишечника. Серед обстежених хворих першої групи виділено 2 дитини з хворобою Крона, 4 – з виразковим колітом та 16 – з хронічним неспецифічним не виразковим колітом.

Верифікація діагнозу проводилась на основі клініко-лабораторного та інструментальних досліджень згідно наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». В основу обстеження був покладений аналіз клінічних спостережень та лабораторно-інструментальних досліджень пацієнтів. В роботі були використані лабораторні методи (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, аналізи калу на яйця гельмінтів та найпростіших, мікроскопічне дослідження калу), бактеріологічне дослідження (оцінка стану біоценозу кишечника), інструментальні методи (ректороманоскопія, ірригографія) та морфологічні методи (гістологічна оцінка фрагменту слизової оболонки товстої кишки) за уніфікованими методиками (14).

Всім дітям визначались фекальні біомаркери запалення – кальпротектин та лактоферин за допомогою тест-систем для імунохроматографічного аналізу (ТОВ «Фармаско»). У разі негативного результату з'являється лише одна контрольна зелена лінія. При позитивному результаті на кальпротектин та лактоферин на додаток до зеленої контрольної лінії в зоні результату одночасно з'являється червона та блакитна тестові лінії. Поява лише блакитної та зеленої лінії в полі зразка підтверджує позитивний результат тесту на лактоферин, а червоної й

зеленої – на кальпротектин. Пороговий рівень тесту для виявлення фекальних біомаркерів становить 500 нг/мл для кальпротектину (50мкг/г) та 100 нг/мл для лактоферину (10мкг/г).

При клінічних дослідженнях у працях зарубіжних та деяких вітчизняних авторів ці тести показали високу специфічність і чутливість за рахунок високої прогностичної цінності позитивних та негативних показників. Визначення специфічності і чутливості проводилось за наступними формулами:

$$\text{Специфічність (Сп)} = \text{ІНП}/n \times 100\%,$$

де ІНП означає кількість дійсно негативних випадків у здорових осіб, n – загальна кількість обстежених здорових дітей.

$$\text{Чутливість (Чт)} = \text{ІПР}/n,$$

де ІПР означає кількість дійсно позитивних результатів у хворих, n – загальна кількість обстежених хворих.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми «STATISTICA for Windows 7.0» та електронних таблиць MS Excel. Отримані показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх значень вибірок (M) та помилок середніх (m) у групах обстежених осіб. Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп обстежених дітей визначали за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Для порівняння частот досліджуваних ознак між групами спостереження використовували критерій χ^2 Пірсона з розрахунком відношення шансів (ВШ) та визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Проведені дослідження здійснювались за сучасними науковими стандартами у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи щодо права людини і біомедицини, типовим положенням з питань етики МОЗ України №690 від 23.09.09р. та відповідним законам України.

РОЗДІЛ III. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ПІДХОДІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ

3.1. Клінічна характеристика дітей обстежених груп

Серед обстежених хворих із ЗЗК переважну більшість становили 16 (72,73%) повторно госпіталізованих дітей на противагу 6 (27,27%) вперше госпіталізованим, що в певній мірі є свідченням рецидивуючого характеру захворювання.

Першим етапом нашого дослідження стало вивчення вікових та статевих відмінностей в групах обстежуваних дітей.

Аналіз статевих відмінностей показав, що статистична значимість в обстежуваних групах не виявлена, через малу вибірку дітей. Таким чином, із загальної кількості дітей було обстежено 21 дівчинку (44,70%) та 26 хлопчиків (55,30%). Проте, згідно багатьох літературних джерел, синдромом подразненого кишечника частіше хворіють дівчатка, що можливо пов'язано з особливостями реакції нервової системи на психоемоційні подразники [2,24].

Аналізуючи вікові особливості, встановлено що маніфестація захворювання співпадала з молодшим шкільним віком: 76,6% - у групі дітей 6 – 8 річного віку та 59,35% - у дітей від 9 до 12 років. На наш погляд, ці результати можливо пов'язані з інтенсивним ростом та розвитком дитини, зміною харчування та способу життя, а саме початком навчання в школі, труднощами адаптаційного періоду та частими психоемоційними навантаженнями в початкових класах.

Аналізуючи анамнез захворювання обстежуваних груп встановлено, що у переважної більшості дітей з СПК та ХННК (65,0% 56,0%) тривалість перебігу захворювання перевищувала рік, тоді як у хворих з ХК та ВК становила більше 3-х років. Така тривалість перебігу захворювання опосередковано є підтвердженням хронічного рецидивуючого перебігу захворювання в кишечнику. Необхідність удосконалення діагностики та раннього виявлення запальних захворювань кишечника зумовлена передусім широким розповсюдженням даної патології серед дітей та несвоєчасним встановленням діагнозу. Диференційно-

діагностичний підхід передбачає використання клінічних, ендоскопічних, гістологічних та серологічних методів діагностики, які є інвазивними та потребують значних затрат коштів. У зв'язку з цим час від моменту першого контакту з хворим до постановки клінічного діагнозу ЗЗК в нашій країні становить близько 3 років, в той час як в країнах Європи – 4-10 місяців [3,8].

Аналіз скарг та клінічних проявів у дітей із запальними захворюваннями кишечника дозволив виділити три основних синдроми: больовий, диспептичний і синдром хронічної інтоксикації, проте їх частота, характер, поєднання окремих симптомів, безумовно мали свої особливості, що стало очевидним при детальному аналізі клінічних проявів обстежуваних дітей.

Больовий синдром є одним із провідних при запальних захворюваннях кишечника у дітей: майже всі пацієнти пред'являли дану скаргу в числі основних (поряд з розладами випорожнень). В більшості випадків у пацієнтів першої групи больовий синдром мав змішаний характер і характеризувався поєднанням різних больових відчуттів, однак переважав ниючий біль в $40,9 \pm 9,5\%$, який нерідко турбував в нічний час ($p < 0,001$) та підсилювався перед або під час акту дефекації. Значна частина дітей обох груп пов'язували появу або підсилення больового компоненту з прийомом їжі – частіше через 1,5-2 години після їжі, проте деякі з них відмічали появу болю під час або відразу після їжі й нерідко в поєднанні з метеоризмом. Групу дітей із синдромом подразненого кишечника відрізняло від обстежуваних першої групи високе значення ($p < 0,001$) нападopodobного болю $72 \pm 8,98\%$, який виникав переважно у 80% хворих при стресових ситуаціях та психоемоційних розладах та швидко проходив після відходження газів та випорожнень ($p < 0,001$). При всій різноманітності больового синдрому, при запальних захворюваннях кишечника біль можна охарактеризувати як ниючий, нерідко нічний, досить часто пов'язаний з прийомом їжі, що підсилюється перед або під час акту дефекації.

Поряд з абдомінальним больовим синдромом, основною скаргою у хворих дітей із ЗЗК було порушення акту випорожнення. Порушення стільця включали в себе як порушення ритму дефекації так і зміни характеру калових мас.

Диспептичні прояви, за виключенням розладів випорожнення, не є специфічними для хворих з ХК, ВК та СПК. Найбільш частими скаргами були нудота, зниження апетиту й відрижка, що є характерним для захворювань травної системи в цілому й не відрізняє вищеперераховані захворювання від іншої патології травлення. Можливо припустити, що нудота й відрижка в обстежуваних дітей першої групи в значній мірі пов'язана з наявністю супутніх захворювань ШКТ.

Враховуючи роль супутньої патології біліарного тракту скарга на гіркоту в роті турбувала більшу половину дітей другої групи ($60\% \pm 9,8\%$), та зазвичай мала функціональний характер. Наявність дисфагії в третини дітей із синдромом подразненого кишечника є ще одним підтвердженням нервово-психічного впливу на розвиток моторних порушень ШКТ.

Достатньо широко й різносторонньо у дітей з патологією кишечника виражені прояви астено-вегетативного синдрому, що пов'язано як з проявами кишкової інтоксикації, так і порушенням діяльності ЦНС і ВНС. Провідними ознаками астено-вегетативного характеру у дітей з ЗЗК були слабкість, в'ялість, швидка втомлюваність, що зазвичай супроводжувалися головним болем. Можна припустити, що дані скарги пов'язані з проявами калової інтоксикації внаслідок хронічних закрепів. Друга група астено-вегетативних розладів більш за все обумовлена порушеннями ЦНС і ВНС, що проявляється роздратованістю, емоційною лабільністю, порушенням сну.

Найбільш характерною для ЗЗК була болючість при пальпації сигмоподібної кишки ($72,73\%$ дітей висували подібні скарги), яка зазвичай була спазмованою. Болючість при пальпації в указаній ділянці за частотою перевищує болючість при пальпації всього товстого кишечника, що цілком стає зрозумілим, оскільки у дітей патологічний процес локалізується переважно в сигмоподібній та прямій кишках і перебігає по типу проктосигмоїдиту.

Підвищення температури тіла до $37 - 37,5^{\circ}\text{C}$ характеризувало третину дітей з запальними захворюваннями кишечника. Серед інших симптомів найбільш часто зустрічалися блідість шкірних покривів ($40,91\%$) та обкладеність язика

(36,36%). П'ять дітей першої групи відрізнялись ретардацією фізичного розвитку, тоді як дефіцит маси тіла був характерним майже для половини пацієнтів даної групи (45,5%±10,6%).

Підсумовуючи вищенаписане, слід відмітити, що аналіз скарг та об'єктивних даних, отриманих у 22 хворих із запальними захворюваннями кишечника, дозволяє характеризувати ХК, ВК та ХННК як хронічні рецидивуючі захворювання, основними клінічними проявами яких є абдомінальний біль, ниючого характеру, часто пов'язаний з прийомом їжі, що посилюється перед або під час акту дефекації і зменшується після відходження газів та калу.

Поряд з больовим синдромом, основним клінічним проявом ЗЗК був хронічний закреп з формуванням щільної товстої фекаломи, часто з домішками слизу. Нестійкий стілець не характерний для обстежуваних дітей 1 групи: лише у деяких з них в окремих випадках відмічався пронос або так званий «закрепний пронос» - виділення кашкоподібного чи рідкого калу після щільної фекаломи.

Кишковий синдром у хворих ЗЗК супроводжувався астено-вегетативними порушеннями у вигляді слабкості, в'ялості, швидкої втомлюваності, що в свою чергу може бути пов'язано з явищами калової інтоксикації, а також емоційною нестійкістю, роздратованістю внаслідок розладів зі сторони центральної та вегетативної нервової системи.

3.2. Оцінка ролі основних предикторів розвитку функціональної та органічної патології кишечника

Особливий інтерес представляє вивчення факторів ризику розвитку захворювань кишечника, що дозволяє визначати необхідність проведення тих чи інших профілактичних заходів.

На одному з етапів дослідження нами були проаналізовані показники генетичної схильності у дітей із захворюваннями кишечника.

Спадкова родинна схильність за даними багатьох авторів відіграє важливе значення у виникненні як захворювань ШКТ в цілому, так і патології кишечника

зокрема. Батьки та найближчі родичі хворих дітей нерідко страждають на захворювання органів травлення. В медицині давно відомий такий термін як «синдром випередження» - спадкові захворювання дітей починаються в більш ранньому віці й мають більш складний перебіг [2, 36]. Не є виключенням і захворювання кишечника. Тому, отримані при аналізі дані мають певну зацікавленість та підґрунтя для подальшого вивчення. Обтяжена спадковість по захворюванням кишечника у дітей першої групи вища й складає 63,6%, на противагу 20% групи порівняння ($\chi^2=7,53$; ВШ=7,00; ДІ=1,79-22,55; $p=0,015$). Це свідчить про те, що наявність ХК, ВК та ХННК у родичів першої лінії підвищує ризик виникнення захворювання у дітей. В той час, родинна схильність до нервово-психічних розладів достовірно вища ($p<0,05$) у групі дітей із синдромом подразненого кишечника й становить відповідно 64%. Однак, незважаючи на відносно невеликий відсоток (18,2%) виявлених нервово-психічних розладів у сім'ях хворих дітей запальними захворюваннями кишечника, місце психогенного фактора як сприятливого тригера для реалізації запального процесу не може бути повністю виключене [4, 11, 37].

Аналізуючи наукові роботи стосовно ЗЗК відмічено, що в розвитку хронічного запалення кишечника у дітей певне значення має фактор харчування [9,23]. Роль аліментарного фактора проявляється з моменту народження дитини і виражається цілим комплексом порушень раціонального вигодовування: ранній перехід на змішане або тим паче штучне вигодовування, використання нефізіологічних та неадаптованих сумішей, неправильне введення прикорму, порушення складу їжі за основними харчовими нутрієнтами, мікро- та макроелементами, неправильний водний режим. В більш старшому віці зростає роль порушення режиму харчування, зміна складу їжі по білкам, жирам та вуглеводам, зловживання надмірно жирною та гострою їжею, переїдання [11, 36, 42]. Цьому сприяють погана організація харчування в школі, всебічно розвинена реклама шкідливих продуктів та напоїв, низький соціально-економічний рівень життя населення.

Загальновідомим на сьогодні залишається важливість грудного вигодовування дитини до року та його вплив на функціонування фізіологічних систем організму у майбутньому. Тому, одним з етапів нашого дослідження, став аналіз характеру вигодовування обстежених дітей на першому році життя та в подальші вікові періоди. Наведені вище дані переконливо свідчать про те, що аліментарний фактор – порушення режиму та характеру харчування, є одним із провідних факторів ризику розвитку ЗЗК. Це підтверджується й тим, що 45,5% дітей першої групи, знаходилися на штучному вигодовуванні (нерідко з періоду новонародженості). Крім того, раннє змішане вигодовування (переважно за рахунок штучного) в цій же групі спостерігається у половини пацієнтів (54,5%). В обох випадках відмінності між дітьми першої та другої груп досягають значного рівня ($p < 0,05$). Діти з ЗЗК, які знаходилися на штучному вигодовуванні використовували неадаптовані молочні суміші ($\chi^2=11,15$; ВШ=11,25; ДІ=2,59-37,66; $p=0,001$). При порівнянні обстежуваних дітей старшого віку в обох групах достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$), і встановлено, що нераціональне харчування спостерігалось більше, ніж у 70% дітей. Його суть полягає як в порушенні режиму (безладний прийом їжі, часто їжа всухом'ятку, переїдання, часте вживання їжі перед сном, поспішність під час їжі), так і характеру харчування (незбалансованість по основним харчовим інгредієнтам, надлишково жирна та гостра їжа, зловживання солодким, захоплення солодкими газованими напоями і т. д.).

Наявність в анамнезі інфекцій та інтоксикацій також може бути одним із факторів розвитку будь-якого захворювання у дітей. Високий рівень перенесених кишкових інфекцій та паразитарних захворювань є свідченням невід'ємної ролі інфекційного фактора у виникненні ЗЗК. У 68,2% мають значення паразитарні захворювання та перенесені в анамнезі дизентерія, сальмонельоз чи інші кишкові інфекції. Однак початкові клінічні прояви (болі в животі, розлади дефекації) при ЗЗК у дітей (зі слів батьків) частіше з'являються після перенесених кишкових інфекцій. Майже у третини дітей (27,3%) мала місце глистна інвазія (частіше лямбліоз). Окрім того, слід відзначити, що половина пацієнтів першої групи

(54,5%) характеризувалася достатньо високим відсотом антибіотикотерапії в анамнезі, та як наслідок, пов'язаним з нею дисбіозом кишечника ($\chi^2=4,65$; ВШ=4,80; ДІ=1,27-15,47; $p=0,031$).

Виникненню та розвитку запальних захворювань кишечника сприяє коморбідна патологія. Аналіз отриманих даних показав, що у 59,1% дітей із ЗЗК проти 11,8% обстежених другої групи зустрічалася алергічна патологія ($p<0,001$). Значення алергічного фактора при розвитку захворювань ШКТ відображається у працях багатьох науковців. Безсумнівно, що алергічний компонент не можна не брати до уваги як один із факторів, що сприяє розвитку запальних захворювань кишечника або обтяжує його перебіг [6, 17, 22, 39]. Варто відзначити, що майже у половини дітей (45,5%) з верифікованими діагнозом ХК, ВК та ХННК було діагностовано вторинну полідефіцитну анемію, як одне з найбільш частих ускладнень ЗЗК ($\chi^2=9,02$; ВШ=20,0; ДІ=2,18-86,51; $p=0,003$). Статистичну значимість мали також супутня соматична та ендокринна патологія ($p<0,05$).

Таким чином, аналіз факторів ризику розвитку патології кишечника дозволяє не тільки виявити найбільш значимі серед них, а й дозволяє прогнозувати можливість розвитку ЗЗК у дітей з груп ризику. В ході дослідження нами виділені предиктори розвитку захворювань кишечника, серед яких основне місце займають психоемоційний, аліментарний та інфекційний фактори. Більше половини обстежених дітей мали обтяжену спадковість по захворюванням кишечника і дисбіотичні розлади. Детальний аналіз клінічної симптоматики у дітей дозволив нам констатувати відсутність патогномонічних симптомів (крім «симптомів тривоги»), які характеризують, як ЗЗК, так і функціональні розлади кишечника. Особливостями клінічного перебігу ЗЗК було превалювання у хворих колітичного синдрому. Маніфестація захворювань кишечника спостерігалася частіше у віці 6-12 років, що найбільш ймовірно пов'язано з періодами інтенсивного росту й розвитку дитячого організму, зміною харчування та способу життя, початком навчання в школі і, як наслідок, з частими психоемоційними стресами.

3.3. Результати лабораторно-інструментальних досліджень та їх роль в диференційній діагностиці захворювань кишечника

Наступним етапом нашої роботи була комплексна оцінка методів дослідження, які використовуються в сучасних протоколах для верифікації запальних і функціональних захворювань кишечника. Для досягнення поставлених цілей в умовах педіатричного стаціонару проводилися зальноклінічні дослідження [18]: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ендоскопічні та морфологічні методи, іригографічне дослідження. В програму комплексного обстеження, в рамках реалізації мети нашого дослідження, всім дітям визначились фекальні біомаркери запалення. На етапі клінічного обстеження хворих, нами відмічено, не завжди патологія кишечника має типовий перебіг з характерними змінами в клінічних аналізах, однак вони залишаються достатньо інформативними на протокольному рівні обстеження хворих.

Середні показники вмісту еритроцитів у хворих з ЗЗК характеризували наявність залізодефіцитної анемії помірного ступеня (еритроцити, $3,1 \pm 0,89 \cdot 10^{12}/л$, залізо - $5,3 \pm 2,74$ мкколь/л). Показники запального процесу - швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок були вищими у дітей 1 групи, порівняно з дітьми з СПК ($p < 0,05$). В гемограмі частини хворих з функціональними розладами кишечника поряд із супутньою патологією гепатобіліарного тракту виявлялися помірні біохімічні зміни печінкових ферментів. Вказані лабораторні критерії характеризували дітей в період загострення хронічного процесу.

Результати копрологічного дослідження дають інформативну оцінку стану пристінкового та порожнинного травлення. Про наявність патологічного процесу у хворих свідчили порушення консистенції калу, зміни форми (від «овечого» до товстої щільної фекаломи), наявність патологічних домішок (слизу, крові). У 9 (40,9%) з 13 дітей 1 групи, з закрепками, макроскопічне дослідження показало

наявність домішок слизу та прожилок крові. Натомість у 7 із 9 (31,8%±9,9%) хворих з розрідженими випорожненнями виявлялись патологічні домішки з переважанням слизу ($p < 0,05$). Групу порівняння відрізняв високий відсоток пацієнтів з констипаційним синдромом $64 \pm 9,6\%$ (16 хворих) без патологічних включень. В процесі мікроскопічного дослідження випорожнень найчастіше виявлявся слиз (57,44%), підвищення кількості лейкоцитів (13,65%) та еритроцитів (9,1%).

Нами встановлено, що порушення мікроекологічного статусу кишечника були виявлені у 86,4% пацієнтів з ЗЗК та у 68% хворих групи порівняння. Найчастіше (у 78% хворих) виявлявся дисбактеріоз 1 ступеню, для якого було характерним зменшення кількості лакто-, біфідо- бактерій і кишкової палички. У 22% хворих діагностовано дисбактеріоз 2 ступеню, який окрім вищеперерахованих ознак супроводжувався приєднанням підвищеної кількості умовно-патогенної мікрофлори (стафілококів, протей). Типовими проявами порушення мікробного пейзажу були: зменшення кількості біфідофлори – у 69,1%, кишкової палички – у 78,4%, наявність золотистого стафілококу у 9,8% і умовно-патогенних мікроорганізмів (клебсієла – у 22,3% пацієнтів, цитробактер – у 9,2%, протей – у 8,7% хворих), дріжджеподібних грибів – 21,5% хворих. Якісні зміни мікрофлори характеризувалися підвищеною кількістю кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю, а також появою її атипичних форм (лактозонегативних, гемолізуючих).

Таким чином, отримані в процесі дослідження якісні та кількісні зміни мікробного статусу свідчать про серйозні порушення біоценозу і, як наслідок, мають свій вплив на розвиток запальної патології травного тракту.

Для верифікації клінічного діагнозу відповідно гастроентерологічним протоколам методом вибору було ректороманоскопічне дослідження, яке проводилося 43 пацієнтам за відсутності протипоказань та наявності інформованої згоди батьків. У 17 із 43 хворих були виявлені запальні зміни СО різного ступеню. У 22,7% дітей 1 групи виявилася незмінена СО, фрагменти якої взяті при біопсії підлягали детальному гістологічному аналізу. Морфологічне

дослідження проведене всім дітям з позитивними результатами ендоскопічного дослідження, що дозволило порівняти результати ректороманоскопії з даними гістологічного дослідження.

В ході дослідження встановлено, що у більшості хворих ендоскопічні зміни СО мали поєднаний характер і характеризували отримані дані, як катаральний, катарально-фолікулярний та/або ерозивний запальний процес. Катаральні зміни СО товстого кишечника характеризувалися вогнищевою гіперемією (68,18%) та набряком (72,27%) слизової оболонки з відкладенням на ній слизу. Вже навіть такі ректоскопічні дані дозволяли чітко прогнозувати подальший тактичний підхід до формування груп ризику органічної патології у дітей. У третини хворих катарально-фолікулярні зміни СО проявлялися стертістю або навіть місцями відсутністю судинного малюнку через виражений набряк та гіперемію. Більше, ніж у третини (36,60%) пацієнтів першої групи візуалізувалися збільшені лімфодні фолікули. У 27,27% хворих були виявлені геморагії та ерозивні дефекти неправильної форми до 5 мм в діаметрі в поєднанні з одиничними дрібноточковими геморагіями.

Згідно багатьох літературних даних [8,21], одним з основних діагностичних показників (на рівні специфічності) у дітей з синдромом подразненого кишечника є нормальна ендоскопічна картина слизової оболонки. У нашому дослідженні частка дітей з незміненою слизовою оболонкою склала 92,00% ($p < 0,05$). Проте, у невеликої частки хворих з СПК виявлялись збільшені вени підслизового шару, поверхнева локальна гіперемія та гіперсекреція слизу, що є ознакою секреторних розладів.

Аналізуючи отримані при ендоскопічному дослідженні результати нами представлено, що виявлені запальні зміни ставали основою для встановлення діагнозу катарального, катарально-фолікулярного чи ерозивного проктосигмоїдиту. Ці положення були закріплені подальшим морфологічним дослідженням та ставали підґрунтям для оцінки та подальшого вивчення ролі фекальних біомаркерів в якості диференційно-діагностичного критерію.

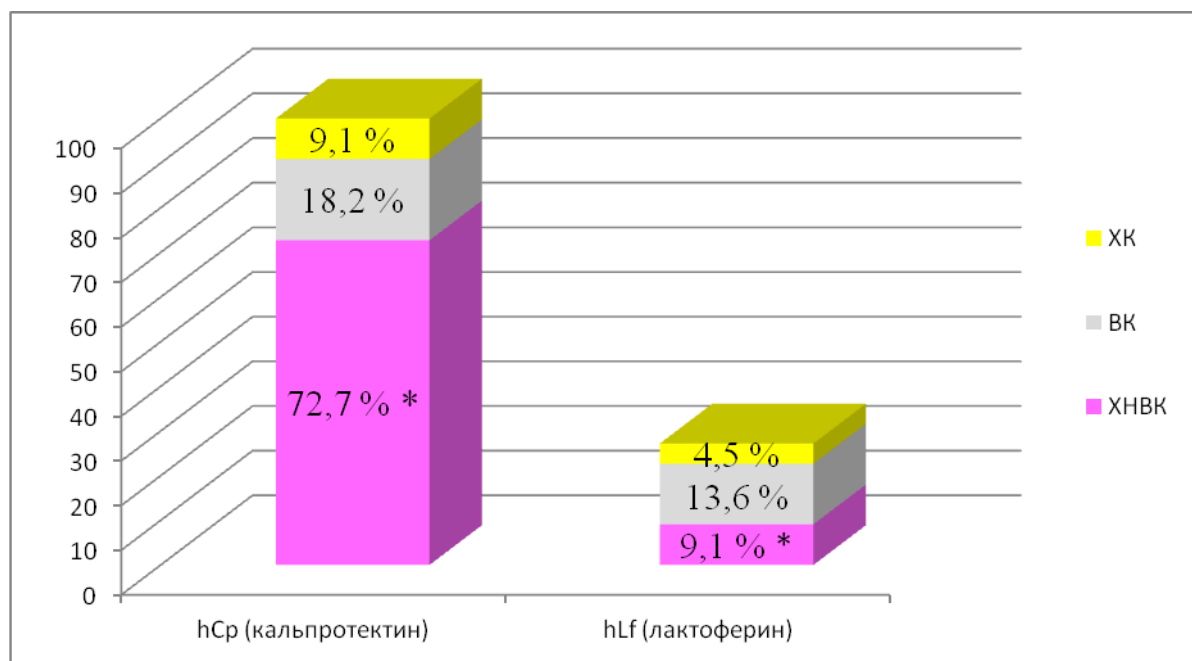
Оцінка ступеню та характеру гістологічних змін будь-якого органу (в нашому випадку кишечника) дозволяє верифікувати запальні процеси, тому морфологічне дослідження було невід'ємним етапом дослідження. Саме цей метод в 100% випадків дозволяє диференціювати запальні процеси від функціональних порушень, тим самим правильно визначити тактику ведення хворих та прогнозувати перебіг захворювання.

Гістологічне дослідження біопатів проводилося у 28 дітей (59,6% від загальної кількості обстежених) з патологією кишечника. До морфологічного дослідження включали всіх дітей з підозрою на запальні захворювання з позитивними та негативними ректоскопічними результатами, а також 6 дітей другої групи, які мали хоч найменші ендоскопічні зміни (гіперемію, набряк, гіперпродукцію слизу). У більшості хворих дітей першої групи - 19 (86,36%) реєструвалися атрофічні зміни СО товстого кишечника різного ступеня вираженості. При цьому, більшу частку становили помірно виражені атрофічні зміни (72,73%), які виявлялись насамперед у пацієнтів з ХННК. У дітей з СПК, помірно змінена ендоскопічна картина не знайшла підтвердження в ході гістологічної оцінки фрагментів СО кишечника, що є ознакою функціонального генезу розвитку даного захворювання.

3.4. Фекальні біомаркери в якості диференційно-діагностичного критерію неінвазивної діагности захворювань кишечника

Не зважаючи на те, що інструментальні методи діагностики є невід'ємними в ході диференційно-діагностичного процесу між запальними захворюваннями та функціональними розладами шлунково-кишкового тракту, однак їх використання не завжди є оправданим. Оскільки ці методи є достатньо інвазивними й трудомісткими, потребують ретельної підготовки хворих, а іноді і навіть загального знеболення, тому, в сучасній медичній практиці постає питання про пошук простих і перспективних методів для раннього виявлення патології травного тракту. Прикладом таких методик є використання в нашому дослідженні

фекальних біомаркерів запалення. Перевагами зазначеного методу є неінвазивність, доступність та відображена в результатах нашої роботи висока специфічність й чутливість. Порівняльна оцінка фекальних біомаркерів у дітей із запальними захворюваннями кишечника представлена на рис. 3.4.1.



Примітка. * - достовірність різниці між показниками фекальних біомаркерів($p < 0,05$).

Рис. 3.4.1. Характеристика результатів дослідження фекальних біомаркерів у хворих з запальними захворюваннями кишечника

При оцінці проведених результатів встановлено, що тест на фекальний кальпротектин був позитивний у 100% (22) дітей із структурними ураженнями кишечника. Тест на фекальний лактоферин виявився позитивним майже в третини (27,2%) дітей 1 групи. Вміст цих протеїнів у випорожненнях хворих пропорційний лейкоцитарній міграції, а це значно розширює його можливості не тільки в якості критерію диференційної діагностики запальної та функціональної патології кишечника, а й періодів загострення та ремісії хворих з ЗЗК. Окрім прогнозування загострень дані маркери дають можливість оцінити ефективність проведеної терапії. Як з'ясувалося в процесі дослідження тест на кальпротектин був позитивним і в 5 (22,7%) хворих з негативними результатами

ректороманоскопії, в яких остаточне підтвердження діагнозу показали позитивні результати гістологічного дослідження. Порівняльний аналіз результатів обстеження на фекальні біомаркери у дітей з синдромом подразненого кишечника представлений на рис. 3.4.2.

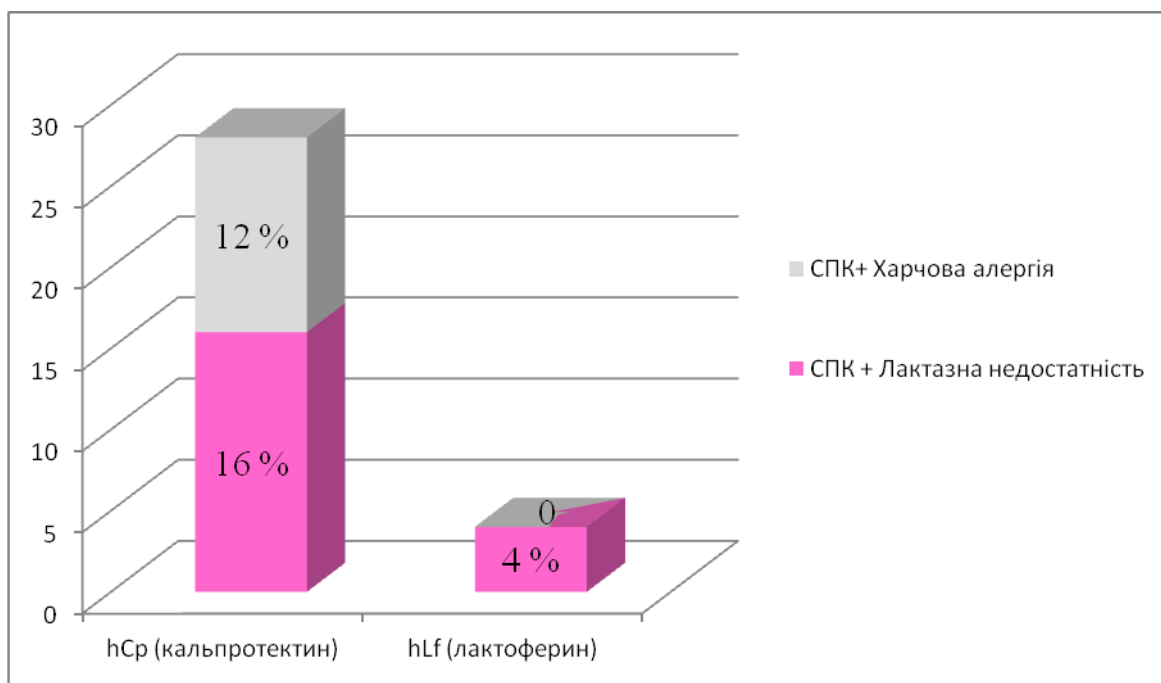


Рис.3.4.2. Характеристика результатів дослідження фекальних біомаркерів у дітей із синдромом подразненого кишечника

Як показали отримані результати нашої роботи, фекальні біомаркери були позитивними в третини дітей із функціональними захворюваннями. Саме цей відсоток (32%) хворих відрізняла наявність супутньої патології: у 7 (28%) дітей із синдромом подразненого кишечника відмічалися прояви харчової алергії, а в 1 (4%) пацієнта - лактазна недостатність. Патофізіологія цих нозологічних одиниць має безпосередній зв'язок з запальним процесом і, відповідно, має відображення при використанні лабораторних маркерів.

Діти, у яких тести були негативними, при виключенні хірургічної патології та симптомів «тривоги», дозволяють лікарям первинного контакту поставити діагноз функціональних захворювань кишечника та призначити протокольне лікування з послідуючою оцінкою його ефективності. Діти з запальними захворюваннями кишечника, у яких експрес-тести були позитивні потребують

консультації дитячого гастроентеролога з подальшим обстеженням в умовах дитячого стаціонару з проведенням додаткових інструментальних досліджень. Аналіз результатів нашого дослідження дозволив отримати високі показники діагностичної чутливості та специфічності маркерів запалення, які відображені на рис.3.4.3.

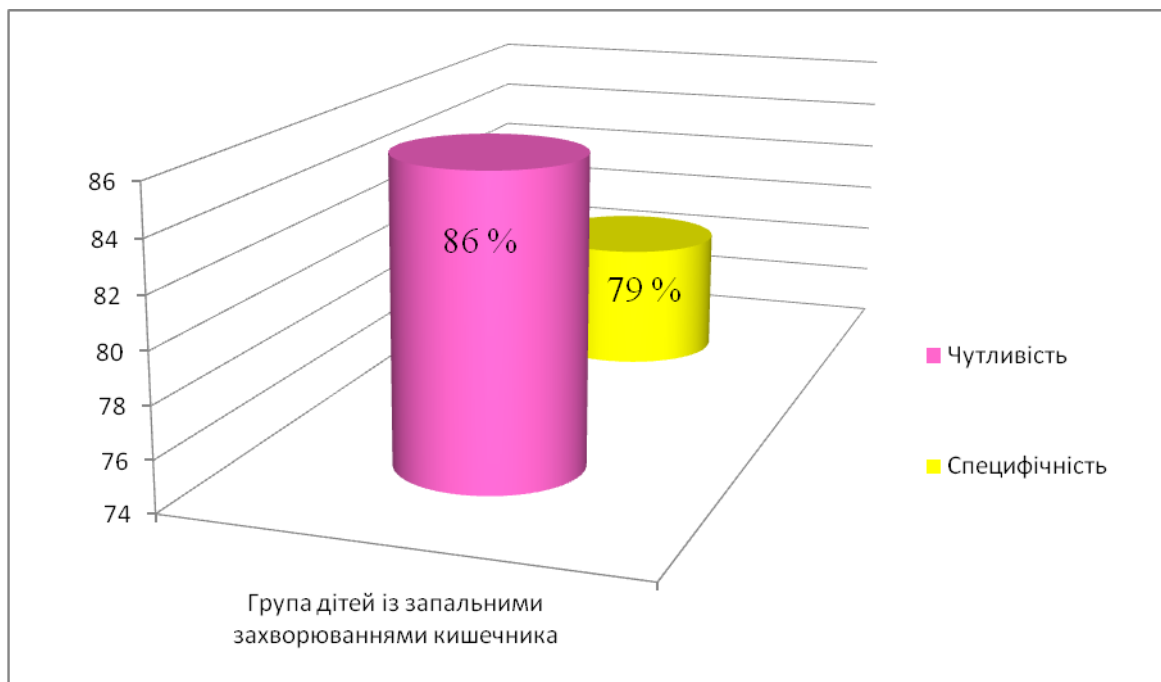


Рис. 3.4.3. Діагностична значимість фекальних біомаркерів запалення

Детальне вивчення діагностичного значення фекальних біомаркерів показало, що показники діагностичної чутливості у обстежених хворих становили 86%, а специфічності 79%, в той час як прогностична цінність позитивного результату в нашому дослідженні склала 90%, а негативного результату – 28%.

Отримані результати не суперечать даним інших дослідників, які також відмічають високу діагностичну значимість цих тестів [28,42]. Так, наприклад, в Нідерландах, дослідниками була проведена оцінка результатів дослідження фекального кальпротектину та лактоферину у 112 хворих з підтвердженою колоноскопією діагнозів СПК та ЗЗК. Чутливість фекальних тестів для кальпротектину склала 100%, для лактоферину – 78%, а специфічність навпаки, була дещо вищою для лактоферину. Виходячи з цього, науковці дійшли висновку, що швидкі фекальні тести можуть бути хорошими неінвазивними методами для

виключення хронічних запальних захворювань кишечника, особливо на первинному амбулаторному етапі медичної допомоги [34].

Ще одним прикладом високої інформативності тестів були результати дослідження J.P. Gisbert et al отримані в 2009 році. У хворих запальними захворюваннями кишечника в стадії ремісії частота рецидиву в наступні 3 місяці склала 30,0% при позитивному результаті на кальпротектин і 7,8% - при негативному результаті, 25,0% при позитивному фекальному лактоферині, 10,0% - при негативному. Це дозволяє використовувати дані біомаркери для прогнозування розвитку можливих загострень хронічних ЗЗК, що знаходяться в стадії ремісії [24, 41].

Таким чином, визначення фекальних біомаркерів запалення є неінвазивним критерієм діагностики розвитку структурно-функціональних уражень кишечника у дітей. Прогностична оцінка даних тестів достатньо висока, оскільки чутливість фекальних біомаркерів запалення склала 86% , а специфічність - 79%. Отже, використання хроматографічного тесту на кальпротектин на амбулаторному етапі обстеження хворих дітей з кишковими симптомами дозволяє оптимізувати ранню діагностику запальних захворювань кишечника.

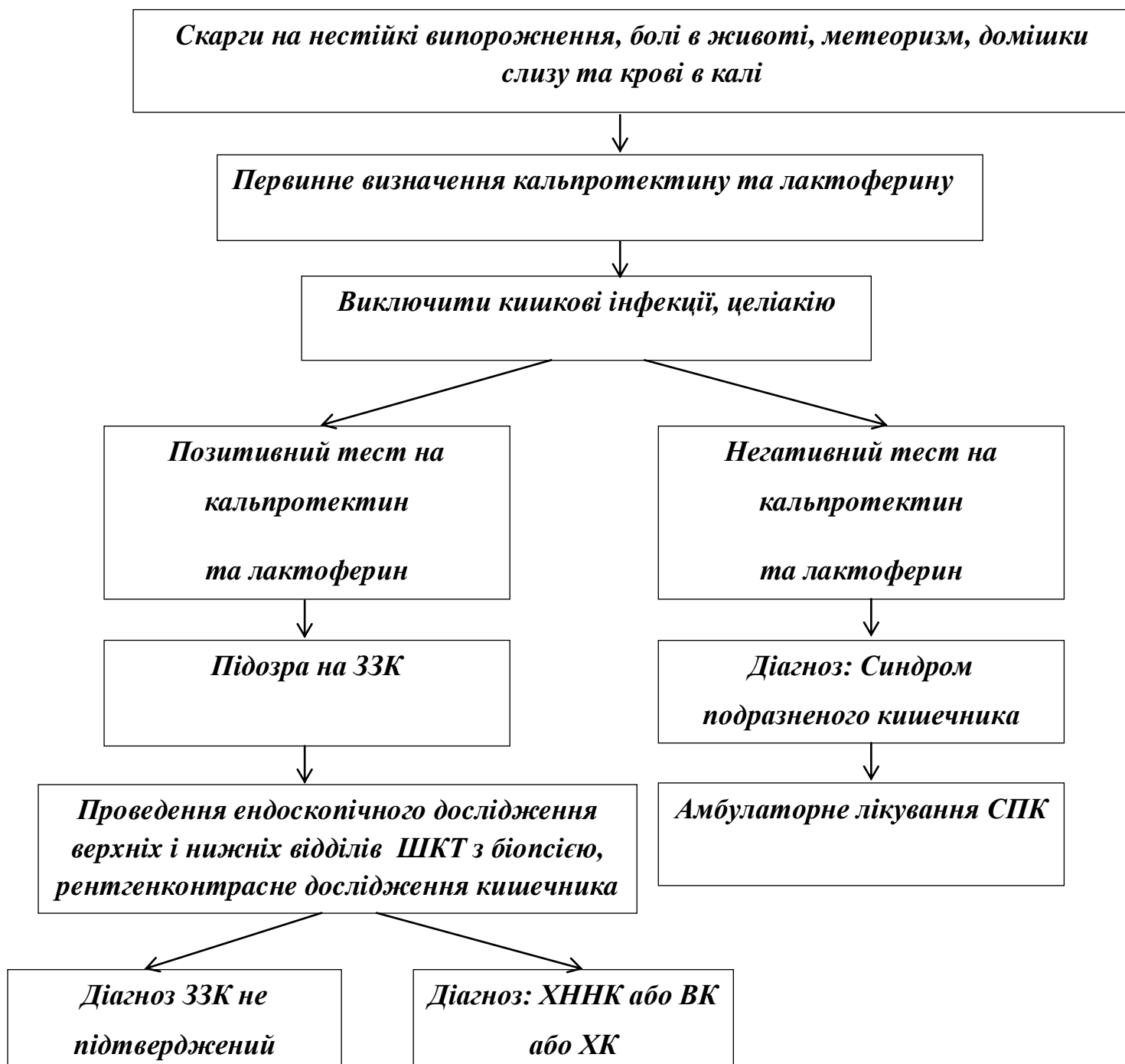
ВИСНОВКИ

1. Основними факторами ризику розвитку захворювань кишечника є психоемоційний стрес (86,0%), порушення принципів оптимального вигодовування та харчування дітей (77,3%), високий інфекційний індекс (68,2%) та обтяжена спадковість (63,6%), що в свою чергу дозволяє прогнозувати можливість розвитку запальних захворювань кишечника у дітей.

2. Особливостями клінічного перебігу запальних захворювань кишечника у дитячому віці є рецидивуючий перебіг, невиразна клінічна симптоматика (наявність абдомінально-больового синдрому (77,3%); астено-вегетативного синдрому (68,2%); порушення характеру випорожнень (59,1%); в поєднанні з алергологічною патологією (59,1%) та вторинною полідефіцитною анемією (45,5%). Перебіг СПК характеризується у більшості хворих констипаційним синдромом (68%) поєднаним з функціональними розладами біліарного тракту (52%).

3. Визначені фекальні біомаркери запалення є неінвазивним критерієм діагностики розвитку структурно-функціональних уражень кишечника у дітей. Чутливість фекальних біомаркерів запалення склала 86% , а специфічність - 79%. Отже, використання хроматографічного тесту на кальпротектин на амбулаторному етапі обстеження хворих дітей з кишковими симптомами дозволяє оптимізувати ранню діагностику запальних захворювань кишечника.

Алгоритм диференціальної діагностики запальних та функціональних захворювань кишечника у дітей



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. на здобуття канд. мед. наук. /О.Ю.Белоусова — Харків, 2008.— 39 с.
3. Волосовец А.П.Абдоминальная боль у детей: проблемно-ориентированный подход/Волосовец А.П., Кривопусов С.П.//овости медицины и фармации. 2010.№13-14(333-334).
4. Воробьев Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Воробьев Г.И., Халиф И.Л. — М.: Миклош, 2008. — 400 с.
5. Денисова М.Ф. Новые возможности в лечении хронических неспецифических заболеваний кишечника у детей / Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Беба Ю.В. // Современная педиатрия. — 2012. — № 4(44). — С. 153-155.
6. Денисова М.Ф. Порівняльна клініко-параклінічна характеристика виразкового коліту та хвороби Крона у дітей/Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музика Н.М., Ремінна Н.Т., Палкіна І.С., Задорожна Т.Д., Арчакова Т.М., Букулова Н.Ю.//Здоровье ребенка.- 2016.- №2(70).- С. 10-15.
7. Грона В.Н Об особенностях клиники и диагностики болезни Крона у детей/ Грона В.Н., Литовка В.К., Гунькин А.Ю // Здоровье ребенка. — 2009. — № 2(17).
8. Захарова И. Н. Современные представления о хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки у детей (часть 1) / Захарова И. Н., Коровина Н. А., Копейкин В. Н. [и др.] // Вопр. практич. педиатрии. —2009. — Т. 4, № 1. — С. 39—45.

9. Крючко Т.О. Алгоритм диференційної діагностики захворювань кишечника у дітей/ Т.О. Крючко, І.М. Несіна, О.А. Пода, І.О. Коленко// Дитячий лікар.- 2016.-№3(48).- С. 21-24.
10. Крючко Т.О. Особливості нейрогуморальної регуляції в дітей із синдромом подразненого кишечника / Т.О. Крючко, Т.В. Шпехт, С.М. Зінковська // Здоровье ребенка.- 2008.- №6.- С. 50-53.
11. Лизван М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / Лизван М.А., Макейкина М.А. // Гастроэнтерология. — 2012. — № 2.
12. Личковська О.Л. Роль фекальних біомаркерів запалення у дифенційній діагностиці органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей/ О.Л.Личковська, О.З.Гнатейко, О.Г.Яворський [та ін.] // Сучасна гастроентерологія.- 2015.- №2(82).- С. 28-32.
13. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей.// Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2007 .- (3): С. 5-13.
14. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». м. Київ-2013. – С. 143-158.
15. 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.
16. Татьяна О. Ф. 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.
17. Татьяна О. Ф. 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.

18. 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.

19. Carroccio A., Iacono G., Cottone M. et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children // Clin. Chem. — 2003. —Vol. 49. — P. 861 — 867.

20. Cuffari C. Inflammatory bowel disease in the pediatric and adolescent patient / Cuffari C., Darbari A. // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 275-291.

21. 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. 309315.

22. Didnass A., Van Assche G., Lindsay J. et al. for the European Crohn's Colitis Organisation – ECCO. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management. – JCC. 2010; 4: 28-62.

23. 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.

24. Henderson P., Anderson N. A., Wilson D. C. 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. — Vol. 109. — P. 637 — 645.

25. 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.— Vol. 48. — P. 48 — 54.