



УДК 616.34.002+616-079.4/616-008

БУДЗАК И.Я.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Резюме. В статье отражены вопросы дифференциальной диагностики воспалительных (язвенный колит, болезнь Крона) и функциональных (синдром раздраженного кишечника) заболеваний кишечника. Указано на необходимость такой дифференциальной диагностики у отдельных категорий пациентов. Показаны возможности инструментальных и лабораторных методов исследований. Особое внимание уделено фекальным тестам — определению кальпротектина и лактоферрина. Проведен анализ исследований их информативности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, дифференциальная диагностика, кальпротектин, лактоферрин.

Проблема диагностики заболеваний кишечника является важной и актуальной с учетом значительной распространенности данной патологии. Кроме того, вопросы диагностики кишечной патологии вызывают определенные трудности среди практикующих врачей общего профиля.

Условно все заболевания кишечника можно разделить на две большие группы: органические и функциональные. К функциональным заболеваниям кишечника относят, согласно Римским критериям III, 5 заболеваний: синдром раздраженного кишечника (СРК, самое частое заболевание), функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие, неспецифическое функциональное расстройство [9]. Органическая патология кишечника включает инфекционные энтериты и колиты, язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), доброкачественные (полипы) и злокачественные опухоли кишечника, дивертикулы кишечника, особые формы колита (ишемический, радиационный, псевдомембранозный), целиакию и другие заболевания. Функциональные заболевания в общем встречаются чаще, но количество нозологий органической патологии больше. Когда врач сталкивается с патологией кишечника, то нередко это заболевание является функциональным, однако при этом важно не пропустить органическую патологию, в том числе и потенциально опасную. В такой ситуации необходимо проведение дифференциальной диагностики.

Особенно важной является дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) — язвенного колита и болезни Крона. Связано это с тем, что, во-первых, СРК — это самое частое за-

болевание кишечника (им страдают до 15 % взрослого населения развитых стран), во-вторых, в последние десятилетия отмечается значительный рост ЯК и БК (распространенность ЯК в Европе составляет 70–150 случаев на 100 тысяч населения, БК — 50–70 случаев на 100 тысяч населения) [2].

На первый взгляд эти заболевания достаточно разные. Рассмотрим симптомы этих заболеваний в их классическом проявлении.

Синдром раздраженного кишечника — это функциональное заболевание, которое проявляется наличием кишечной боли или дискомфорта, связанных с нарушением частоты и консистенции стула. Основными симптомами данной патологии являются боль в области кишечника, метеоризм, диарея или запор. Кроме того, у значительной части пациентов с СРК отмечаются астеноневротические явления, в том числе тревога, депрессия, ипохондрия. Для заболевания характерно длительное рецидивирующее течение с периодами обострения и ремиссии, без тенденции к прогрессированию. Заболевание имеет благоприятный прогноз для жизни, однако добиться полного выздоровления трудно [1, 12].

Язвенный колит — это аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, сопровождающееся воспалением и эрозивно-язвенным поражением его слизистой оболочки. Для заболевания характерно неглубокое сплошное поражение кишечной стенки толстой кишки с постепенным распространением от прямой кишки в

© Будзак И.Я., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

проксимальном направлении. Симптомами ЯК являются учащение стула, наличие крови в кале, возможны боль, метеоризм, при тяжелых обострениях — симптомы интоксикации. У части больных наблюдаются внекишечные проявления ЯК — поражения суставов и позвоночника, кожных покровов, глаз, печени. Заболевание может протекать по-разному: в виде fulminантных форм; как непрерывно-рецидивирующее; с редкими рецидивами и длительными ремиссиями. У небольшой части пациентов возможны осложнения, требующие оперативного лечения. При длительном течении ЯК у небольшой части больных повышается риск малигнизации кишечника. Тяжесть течения заболевания может быть также различной: от легких до тяжелых форм [5].

Болезнь Крона — это тоже аутоиммунное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, но в отличие от язвенного колита поражение может быть не только в толстой, но и в тонкой кишке и даже (редко) в верхних отделах пищеварительного тракта. Кроме того, поражение это не сплошное, а сегментарное (отдельными участками), не поверхностное, а глубокое, что приводит к осложнениям в виде свищей и перфораций. Симптомами БК являются боли в кишечнике, метеоризм, стул может быть как нормальным, так и учащенным, выделения крови с калом могут присутствовать или отсутствовать. Нередким является формирование стриктур, вплоть до развития кишечной непроходимости, что может потребовать оперативного лечения. Иногда при илеоцекальной локализации поражения возможны симптомы, напоминающие аппендицит. При БК возможны те же внекишечные проявления, что и при ЯК, при тяжелом течении присутствуют симптомы интоксикации. Течение заболевания и его прогноз при БК напоминают таковые при ЯК [4], однако терапевтический подход в последние годы различен, особенно в выборе оперативного лечения.

Казалось бы, зачем нужна дифференциальная диагностика между СРК и ХВЗК? При классическом рассмотрении это совсем разные заболевания по клиническим проявлениям, тяжести и прогнозу.

Однако на практике в случае относительно легкого течения ЯК и БК эти заболевания могут быть очень похожи на СРК. Так, при ЯК клинические проявления могут составлять послабление и учащение стула до 3–4 раз в сутки, без примесей крови; возможны при этом спастические боли, метеоризм, императивные позывы к дефекации; симптомы интоксикации при этом отсутствуют. Еще более запутанной бывает подобная ситуация при легком течении БК: симптоматика у таких больных может включать лишь боли в кишечнике и метеоризм при отсутствии диареи, выделения крови с калом и симптомов интоксикации. Порой на первый план выступает внекишечная симптоматика — лихорадка неясного генеза, боли в суставах, анемия и др., что отсрочивает правильную постановку диагноза на месяцы и иногда — годы. При ХВЗК также могут быть присущие СРК астеноневротические явления, в том числе вторичного характера. Таким образом, как вид-

но из приведенных примеров, дифференциальная диагностика ХВЗК и СРК у части больных имеет важное значение. Как же ее провести?

Логичным ответом на этот вопрос выглядит использование инструментальных методов диагностики заболеваний кишечника. Рассмотрим их более подробно. Идеальной в плане информативности является колоноскопия. Данная методика позволяет оценить слизистую всего кишечника, при необходимости взять биопсию (что является важным для подтверждения диагноза БК и ЯК). Однако данная методика наиболее трудоемка и сложна как для выполняющего ее врача, так и для самого пациента (чаще всего сопровождается болью в кишечнике). Сигмоскопия — это усеченный вариант колоноскопии, она позволяет визуализировать левые отделы кишечника. В отличие от колоноскопии она значительно легче переносится пациентами, поскольку эндоскоп доходит лишь до селезеночного угла. Сигмоскопия позволяет хорошо диагностировать ЯК, ведь поражение при ЯК распространяется с дистальных участков кишечника. Однако для исключения БК данной методикой может оказаться недостаточно, так как сигмоскопия не выявляет дефектов слизистой поперечно-ободочной кишки и правой половины кишечника. Еще меньший объем визуализации достигается при ректороманоскопии. Рентгенологическое исследование кишечника с ретроградным заполнением барием — ирригография — позволяет диагностировать грубые поражения кишечной стенки, однако информативность данной методики заметно уступает эндоскопическим методам. Кроме того, недостатком ирригографии является слабая визуализация прямой кишки. Для диагностики тонкой кишки применяется фракционное рентгенологическое исследование с пероральным приемом бария. Особенная ценность данной методики состоит в возможности обследования терминального отдела подвздошной кишки. В случае подозрения на обструкцию кишечника выполняется обзорная рентгенография брюшной полости.

Среди более новых и современных методов обследования кишечника следует отметить виртуальную колоноскопию и видеокапсульную эндоскопию. Виртуальная колоноскопия, или КТ-колоноскопия, — это методика, которая включает в себя проведение спиральной компьютерной томографии со специальной методикой, позволяющей визуализировать внутренние стенки кишечника. Методика уступает обычной колоноскопии по информативности, не позволяет взять биопсию, однако способна обнаружить грубые отклонения в кишечной стенке. Видеокапсульная эндоскопия — это диагностика состояния слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта при помощи видеокапсулы, заглатываемой пациентом и проходящей по всему пищеварительному каналу (рис. 1). Видеокапсульная эндоскопия позволяет с высокой информативностью диагностировать заболевания тонкой кишки, в том числе и поражение илеоцекальной области БК. Однако проведение видеокапсульной эндоскопии противопока-

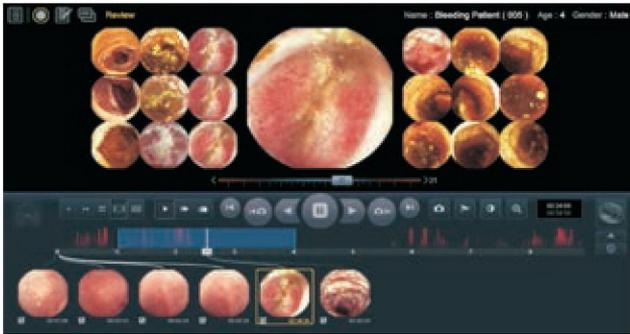


Рисунок 1 — Видеокапсульная эндоскопия

зано при наличии стриктуры кишечника или подозрении на нее.

Безусловно, инструментальная диагностика является золотым стандартом в дифференциальной диагностике воспалительных (т.е. органических) и функциональных заболеваний кишечника. Однако приведенный анализ методов инструментальной диагностики показывает, что эти методики являются достаточно трудоемкими; кроме того, большинство из них требуют специальной подготовки больного. Поэтому логичным является поиск более простых, например лабораторных, методов дифференциальной диагностики воспаления кишечника и СРК.

Действительно, при классическом течении обострения ЯК или БК отмечаются изменения гематологических показателей: лейкоцитоз, повышение содержания нейтрофилов (особенно палочкоядерных), повышение СОЭ, анемия. Однако следует отметить, что у части пациентов с БК или ЯК данные отклонения отсутствуют. Еще один параметр крови, который может использоваться в этих целях, — это С-реактивный белок. Отмечается определенная корреляция между активностью БК или ЯК и степенью повышения С-реактивного белка. Понятно, что С-реактивный белок не будет повышаться у пациента с СРК. Однако, как известно, С-реактивный белок — это неспецифический показатель, он может повышаться и при других воспалительных заболеваниях.

Все это обусловило значительный интерес исследователей к фекальным маркерам воспаления кишечника. Отмечено, что у пациентов с воспалительным поражением кишечника (ЯК и БК) достоверно повышается содержание кальпротектина и лактоферрина в кале. Кальпротектин — это кальций- и цинксвязывающий белок, который содержится в цитоплазме нейтрофилов и макрофагов. Он высвобождается из клеток при стрессе или повреждении и попадает в каловые массы [15]. Лактоферрин — железосвязывающий белок, который присутствует в слизи кишечника больше, чем в других биологических жидкостях, обладает определенным антибактериальным эффектом [10]. Содержание данных белков в кале пропорционально лейкоцитарной миграции в желудочно-кишечном тракте. Соответственно, логично, что у больных с ХВЗК кальпротектин и лактоферрин будут повышаться, а у пациентов с СРК этого повышения не отмечается. Таким образом, использование данных маркеров информативно и целесообразно в дифференциальной диагностике воспалительной

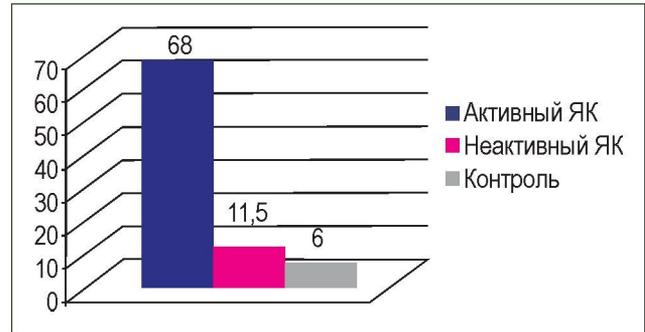


Рисунок 2 — Содержание фекального кальпротектина у пациентов с различными формами язвенного колита

и функциональной патологии кишечника. Но это не единственное преимущество указанных маркеров. Содержание кальпротектина и лактоферрина повышается при обострении ЯК или БК и снижается при ремиссии. Таким образом, создается возможность выявлять обострение этих болезней и оценивать эффективность терапии. Также существует возможность при помощи данных фекальных маркеров во время ремиссии прогнозировать появление обострения заболевания.

Помимо наиболее изученных и распространенных фекальных маркеров — кальпротектина и лактоферрина, изучаются также лизоцим, миелопероксидаза, полиморфнонуклеарная нейтрофильная эластаза и другие маркеры.

Хотелось бы остановиться на результатах отдельных исследований, изучающих диагностическую значимость фекальных маркеров.

Одно из первых исследований по этому вопросу было проведено в Норвегии, и его данные были опубликованы в 1997 г. A.G. Røseth et al. оценили содержание фекального кальпротектина у пациентов с активным ЯК, неактивным ЯК и в контрольной группе. Его содержание составило соответственно 68, 11,5 и 6 мг/л. Исходя из этого, был сделан вывод о возможности использования фекального кальпротектина в качестве маркера активности заболевания (рис. 2) [13].

В исследовании J. Tibble et al. было установлено, что в случае использования граничного содержания фекального кальпротектина 30 мг/л данный тест имеет 100% чувствительность и 97% специфичность в дифференциации БК и СРК [16].

В исследовании, проведенном в Нидерландах, у 112 пациентов с подтвержденным колоноскопией диагнозом СРК и ХВЗК была произведена оценка результатов исследования фекального кальпротектина и лактоферрина. Чувствительность фекальных тестов для кальпротектина составила 100 %, для лактоферрина — 78 %; специфичность была, наоборот, несколько выше для лактоферрина. Авторами был сделан вывод, что быстрые фекальные тесты могут быть хорошими неинвазивными методами для исключения ХВЗК, особенно на этапе первичной медицинской помощи [11].

Оценка чувствительности и специфичности повышения фекального кальпротектина, повышения СОЭ, повышения С-реактивного белка, одновремен-

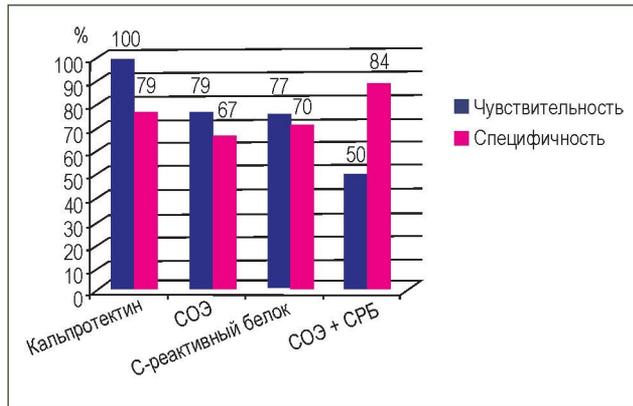


Рисунок 3 — Сравнительная оценка чувствительности и специфичности различных лабораторных маркеров

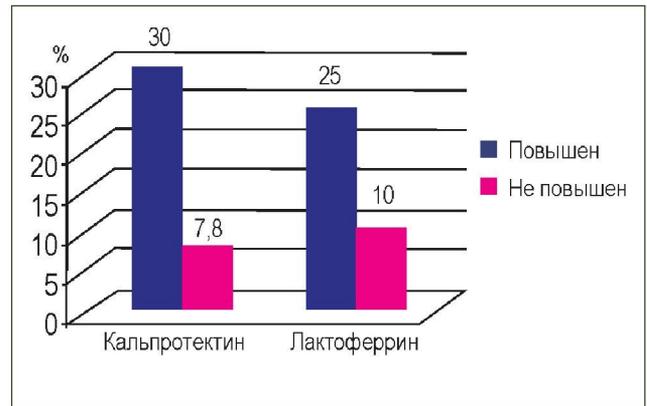


Рисунок 4 — Прогнозирование возможности рецидива в зависимости от повышения кальпротектина и лактоферрина

ного повышения С-реактивного белка и СОЭ в дифдиагностике БК и СРК была проведена в исследовании S. Dolwani et al. Его результаты: чувствительность составила соответственно 100, 79, 77, 50 %; специфичность — 79, 67, 70, 84 %. Авторами работы был сделан вывод о преимуществе использования именно кальпротектина как лабораторного маркера (рис. 3) [6].

В другом исследовании было изучено значение следующих лабораторных маркеров: фекального кальпротектина, фекального лактоферрина, фекальной полиморфнонуклеарной нейтрофильной эластазы, сывороточного С-реактивного протеина. Было установлено, что при активных формах ЯК и БК все эти показатели значительно выше, чем при неактивных формах ХВЗК и при СРК. Диагностическая ценность при ХВЗК была следующей: фекальный кальпротектин — 80,0 %, фекальный лактоферрин — 80,0 %, фекальная полиморфнонуклеарная нейтрофильная эластаза — 74,1 %, сывороточный С-реактивный протеин — 80,0 %. Было отмечено, что диагностическая ценность для БК была наивысшей у кальпротектина (81,4 %), для ЯК — у лактоферрина (83,3 %) [7].

Еще в одном исследовании была произведена оценка диагностической значимости фекальных кальпротектина, лактоферрина, лизоцима, миелопероксидазы, полиморфнонуклеарной нейтрофильной эластазы в дифдиагностике СРК и ХВЗК. Значения полиморфнонуклеарной нейтрофильной эластазы, кальпротектина коррелировали с тяжестью воспаления, что позволяет использовать их для дифференциальной диагностики воспаления кишечника и СРК [13].

Очень важные результаты были получены в 2009 г. в исследовании J.P. Gisbert et al. Частота рецидива в последующие 3 месяца у больных ХВЗК в состоянии ремиссии составила 30,0 % при повышенном кальпротектине и 7,8 % при неповышенном кальпротектине; 25,0 % при повышенном лактоферрине и 10,0 % при неповышенном лактоферрине. Таким образом, использование данных биомаркеров позволяет прогнозировать ближайшее обострение у пациентов с ХВЗК, находящихся в ремиссии (рис. 4) [7].

Детальное изучение диагностического значения фекального кальпротектина было проведено в 2008–2010 гг. на кафедре гастроэнтерологии и терапии ФПО Днепропетровской медицинской академии (Степанов Ю.М., Федорова Н.С.). Средний уровень фекального кальпротектина составил при ЯК 69,8 мкг/г, при БК — 61,7 мкг/г, в группе контроля — 13,7 мкг/г. По данным этих исследований, содержание фекального кальпротектина тесно коррелировало с фазой заболевания и активностью воспаления, установленной согласно эндоскопическим и гистологическим критериям ($r = 0,65$) (рис. 5) [3].

Значение использования кальпротектина и лактоферрина как быстрых фекальных тестов уже полтора десятилетия изучается ведущими специалистами мира. Безусловно, на сегодняшний день можно сказать, что эти маркеры являются ценными методами диагностики. Однако нельзя сказать, что они могут заменить инструментальные способы диагностики, особенно при первичном установлении диагноза ЯК, БК или СРК. В данной статье был поднят вопрос дифференциальной диагностики СРК и ХВЗК. Однако существует еще одна очень важная проблема современной гастроэнтерологии и колопроктологии — это скрининг колоректального рака и полипов. Очень важно вовремя диагностировать ХВЗК, но еще важнее вовремя выявить ранний колоректальный рак или предшествующие ему колоректальные полипы. В этой связи ценность эндоскопической диагностики не ставится под сомнение. Таким образом, при первичной диагностике определение фекальных кальпротектина и лактоферрина является дополнительным, но не основным методом диагностики заболеваний кишечника. Однако большое преимущество оценки данных маркеров в том, что, как уже было сказано, их содержание коррелирует с активностью ХВЗК, позволяет оценить эффективность лечения и прогнозировать ближайшее обострение у больных в состоянии ремиссии.

В заключение следует сказать, что проблема дифференциальной диагностики воспалительных и функциональных заболеваний кишечника является важной и актуальной. Золотым стандартом данной

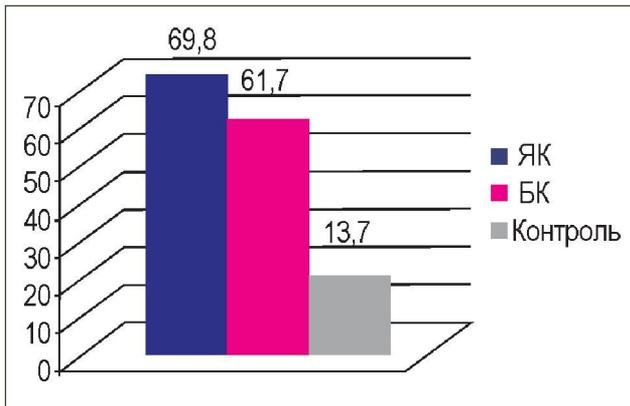


Рисунок 5 — Среднее значение фекального кальпротектина при различных формах кишечной патологии (собственные исследования)

дифференциальной диагностики является использование инструментальных методов. Однако все большую популярность и распространение приобретает использование фекальных маркеров оценки воспалительного процесса в кишечнике.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / Т.Д. Звягинцева // *Здоров'я України*. — 2007. — № 4. — С. 59.
2. Степанов Ю.М. Реалии и перспективы в диагностике заболеваний кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2010. — № 1. — С. 109-114.
3. 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.
4. Consensus statement on Crohn's disease // *Materials of 14th ECCO Educational Workshop*. — Donetsk, 2010. — 80 p.
5. Consensus statement on ulcerative colitis // *Materials of 14th ECCO Educational Workshop*. — Donetsk, 2010. — 76 p.

6. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology / S. Dolwani, M. Metzner, J.J. Wassell [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — 20 (6). — 615-21.
7. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse / J.P. Gisbert, F. Bermejo, J.L. Perez-Calle [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1190-1198.
8. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices / J. Langhorst, S. Elsenbruch, J. Koelzer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103 (1). — P. 162-9.
9. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. — 3rd ed. / G.F. Longstreth, W.G. Thompson, W.D. Chey [et al.] // *McLean VA: Degnon*, 2006. — P. 487-555.
10. Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review / I. Masoodi, B.M. Tijjani, H. Wani [et al.] // *Ger. Med. Sci.* — 2011. — 16. — 9.
11. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome / C.M. Otten, L. Kok, B.J. Witteman [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2008. — 46 (9). — 1275-80.
12. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / Quigley E., Fried M., Gwee K.A. [et al.] // *Irritable bowel syndrome: a global perspective*. — 2009. — 32 p.
13. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein / A.G. Roseth, E. Aadland, J. Jahnsen, N. Raknerud // *Digestion*. — 1997. — 58 (2). — 176-80.
14. Silberer H. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome / H. Silberer, B. Kuppers, O. Mickisch // *Clin. Lab.* — 2005. — 51 (3-4). — 117-26.
15. Smith L.A. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease / L.A. Smith, D.R. Gaya // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — 14, 18 (46). — 6782-9.
16. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease / J. Tibble, K. Teahon, B. Thjodleifsson [et al.] // *Gut*. — 2000. — 47 (4). — 506-13.

Получено 28.05.13 □

Будзак І.Я.
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Budzak I.Ya.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ДО ПИТАННЯ ПРО ДИФЕРЕНЦІЙНУ ДІАГНОСТИКУ ЗАПАЛЬНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Резюме. У статті відображені питання диференційної діагностики запальних (виразковий коліт, хвороба Крона) та функціональних (синдром подразненого кишечника) захворювань кишечника. Вказано на необхідність такої диференційної діагностики в окремих категорій пацієнтів. Показані можливості інструментальних та лабораторних методів досліджень. Особливу увагу приділено фекальним тестам — визначенню кальпротектину та лактоферину. Проведено аналіз досліджень щодо їх інформативності.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, диференційна діагностика, кальпротектін, лактоферин.

ON THE PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY AND FUNCTIONAL BOWEL DISEASES

Summary. The paper describes the problems of differential diagnosis of inflammatory (ulcerative colitis, Crohn's disease) and functional (irritable bowel syndrome) disease of the intestine. The necessity of such differential diagnosis in certain categories of patients was noted. The possibilities of instrumental and laboratory methods of study are shown. Particular attention is paid to the definition of fecal tests — calprotectin and lactoferrin. An analysis of the studies of their information content has been carried out.

Key words: irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease, differential diagnosis, calprotectin, lactoferrin.