

ВМІСТ МАРКЕРІВ КИШЕЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ФОРМУВАННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ВІЯВЛЕННЯ СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро)

gastrodnepri@i.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано згідно НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» на тему «Дослідити вікові та гендерні особливості перебігу неспецифічних запальних захворювань кишечника і розробити диференційовані схеми їх лікування» (№ державної реєстрації 0117U000580).

Вступ. Неспецифічний виразковий коліт (НВК), незважаючи на значні досягнення науковців всього світу, залишається на сьогодні достатньо складною патологією шлунково-кишкового тракту [1]. НВК може розвинути в будь-якому віці, але найчастіше діагностується між другим і третім десятиліттями життя. Серед запальних захворювань кишок НВК зустрічається частіше, ніж хвороба Крона; більш поширений в промислово розвинених регіонах, включаючи Північну Америку і Західну Європу, хоча в Азії спостерігається зростання захворюваності на НВК. Останні дані свідчать про поширеність 286 випадків на 100 000 населення в Сполучених Штатах, 505 з 100 000 в Норвегії і низьку – 6,67 випадків на 100 000 населення – в Малайзії [2]. Проведені в останні роки дослідження показують, що різноманітні генетичні фактори і фактори навколишнього середовища призводять до змін в мікробіомі кишечника і порушення регуляції імунної системи у хворих на НВК [3]. Класичні прояви НВК включають криваву діарею зі слизом або без неї, тенезми і біль у животі, які часто полегшуються при дефекації [4]. НВК діагностується на підставі поєднання клінічних проявів, ендоскопічних результатів, гістології та відсутності альтернативних діагнозів. Крім підтвердження діагнозу, важливо також визначити тяжкість кишкового запалення, що допомагає у виборі відповідного лікування і для прогнозування перебігу захворювання [4]. Сьогодні широко вивчаються можливості неінвазивної оцінки та моніторингу вираженості запалення в кишечнику при НВК [5,6].

Синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) представляє собою патологічний поліетіологічний синдром, що розвивається в результаті бактеріальної контамінації тонкої кишки різною мікрофлорою та супроводжується функціональними порушеннями травного каналу [7]. При СНБР в тонкій кишці з'являється мікрофлора, якісно та кількісно подібна до мікрофлори товстого кишечника, пе-

реважно грамнегативні аеробні та анаеробні види, які викликають бродіння (ферментацію) вуглеводів з утворенням газів. При змінах балансу мікрофлори в тонкому кишечнику порушуються процеси травлення, розвивається запалення, що призводить до появи різних симптомів, включаючи дискомфорт в животі та зміну характеру випорожнень [8].

З впровадженням водневого дихального тесту проведено чимало досліджень щодо частоти виявлення СНБР при різних патологічних станах. Так, в дослідженні Ні Chonchubhair Н.М. зі співав. показано, що СНБР був більш розповсюджений серед хворих, які отримували замісну терапію панкреатичними ферментами і зловживали алкоголем [9]. СНБР ускладнює перебіг хронічного панкреатиту в 38% випадків з відношенням шансів 5,58 та корелює з езокринною недостатністю підшлункової залози [10]. Недавні дослідження показали, що СНБР може бути фактором, який сприяє розвитку стеатозу печінки. В цілому за результатами мета-аналізу, в який було включено 10 досліджень з 1093 учасниками, спостерігався значний зв'язок між неалкогольною жировою хворобою печінки і СНБР із загальним коефіцієнтом шансів 3,82 [11]. Крім того, відзначено, що СНБР є значущим фактором, який погіршує перебіг первинного жовчного холангіту, та діагностований в 32,8% випадків [12]. В ряді робіт показано, що у хворих з цирозом печінки СНБР асоційований з портальною гіпертензією, гемодинамічними порушеннями, інфекційними ускладненнями, а також є одним з прогностичних факторів низького виживання таких пацієнтів [13,14]. За результатами мета-аналізу, який включав 11 досліджень (1175 дорослих пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника і 407 групи контролю), частка СНБР-позитивних складала 22,3% [15]. У більшості з вищевказаних робіт підкреслюється, що СНБР ускладнює перебіг захворювань, приносячи або пролонгуючи симптоми шлункової та кишкової диспепсії, що є приводом для проведення заходів, спрямованих на його корекцію.

Отже, аналіз літературних даних показав, що симптоми СНБР часто перетинаються з клінічними проявами захворювань шлунково-кишкового тракту, викликаючи у науковців багато питань: чи є СНБР причиною, наслідком або сполученням по відношенню до іншого розладу травного каналу? При цьому достатньо мало публікацій присвячено вивченню маркерів прогнозування СНБР та оцінки його ерадикації у хворих на НВК, а знання цього факту важливо, так як, з одного боку, прояви СНБР можуть підтримувати активність запального процесу

Таблиця – Рівень маркерів запалення у хворих на НВК

| Показник, одиниця виміру | Пацієнти без СНБР (n=19) | | Пацієнти з СНБР (n=33) | | Досягнутий рівень значущості, p |
|--------------------------------|--------------------------|---------------|------------------------|-----------------|---------------------------------|
| | Me | Q25; Q75 | Me | Q25; Q75 | |
| α1-АТ в сироватці крові, мг/дл | 367,2 | 222,5; 606,5 | 457,2 | 324,3; 877,1 | 0,142 |
| α1-АТ в калі, мг/дл | 10,0 | 3,1; 23,3 | 32,0 | 5,3; 46,0 | 0,068 |
| ФК, мкг/г | 381,1 | 270,2; 509,0 | 504,0 | 348,2; 511,3 | 0,057 |
| МРО в калі, нг/г | 3050,0 | 900,0; 4337,5 | 9825,0 | 3337,5; 25025,0 | 0,005 |

в кишечнику, а з іншого – антибактеріальна терапія є дорогою і пов'язана з такими ризиками, як виникнення псевдомембранозного коліту і резистентності до СНБР, що викликана антибіотиками [16].

Мета роботи – визначити доцільність застосування фекальних маркерів запалення у хворих на НВК для формування групи ризику виявлення СНБР.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 52 пацієнти з НВК у віці від 20 до 73 років, серед яких жінок і чоловіків було порівну – 26 (50,0%). За оцінкою комбінованого індексу Mayo у 29 (55,8%) пацієнтів встановлений помірний ступінь активності НВК, у 23 (44,2%) хворих діагностовано тяжкий ступінь.

Діагностику СНБР здійснювали за допомогою дихального водневого тесту з глюкозою з використанням газоаналізатора «Gastro» Gastrolyzer компанії Bedford Scientific Ltd (Великобританія) при значеннях водню понад 5 ppm. За допомогою імуноферментного аналізатору «StatFax 303 Plus» (США) у всіх хворих вміст α -1-антитрипсину (α 1-АТ) в сироватці крові та калі, мієлопероксидази (МРО) в калі було визначено тест набором фірми «Immundiagnostik» (Germany), рівень фекального кальпротектину (ФК) – тест набором «BUHLMANN» (Switzerland).

Статистичний аналіз отриманих даних включав розрахунок медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів (Q25; Q75). Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, якісних – за допомогою χ^2 -критерію Пірсона (χ^2). Кількісна оцінка лінійного зв'язку між двома ознаками проводилася з розрахунком коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r). Значущість різниці між вибірками та взаємозв'язків показників вважалася вірогідною при досягнутому рівні, не нижчому за 95%. Для визначення діагностичної значущості показника проводили регресійний аналіз з розрахунком чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності, площі під ROC-кривою.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами водневого дихального тесту СНБР був діагностований у 33 (63,5%) пацієнтів з НВК. При цьому при помірному ступені активності хвороби кількість СНБР-позитивних та СНБР-негативних хворих була майже однаковою (рис. 1), в той час як при тяжкому ступені загострення виразкового коліту число пацієнтів з наявністю СНБР у 2,8 рази переважало кількість хворих без СНБР ($\chi^2=8,69$; $p=0,0032$).

Водночас частота надлишкового бактеріального росту була вищою у пацієнтів з поширеним колітом, при якому ураження поширювалося проксимальніше селезінкового кута – в 5 (100,0%) випадків – порівняно з хворими з лівобічним колітом – 8 з 11 (72,7%). Найрідше СНБР визначено у обстежених з проктитом – 20 з 36 (55,6%) випадків.

Співставлення маркерів запалення з частотою виявлення СНБР виявило, що у хворих з найвищими значеннями біомаркерів як в крові, так і в калі було діагностовано СНБР. Проте через значні

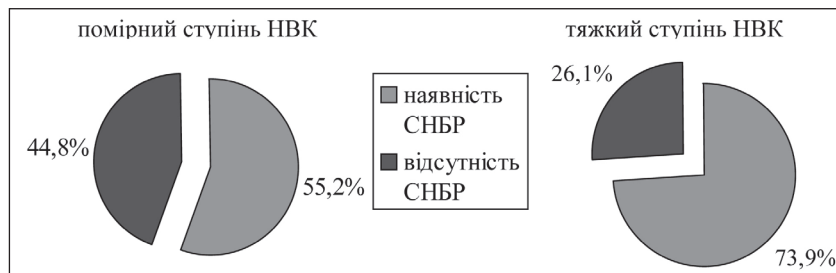


Рисунок 1 – Частота виявлення СНБР у хворих на НВК.

внутрішньогрупові коливання вірогідна різниця показників у хворих з СНБР та без нього відзначена лише щодо вмісту такого маркера запального процесу в кишечнику, як МРО в калі ($p=0,005$), (табл.).

За результатами кореляційного аналізу у хворих на НВК встановлено вірогідний зв'язок середньої

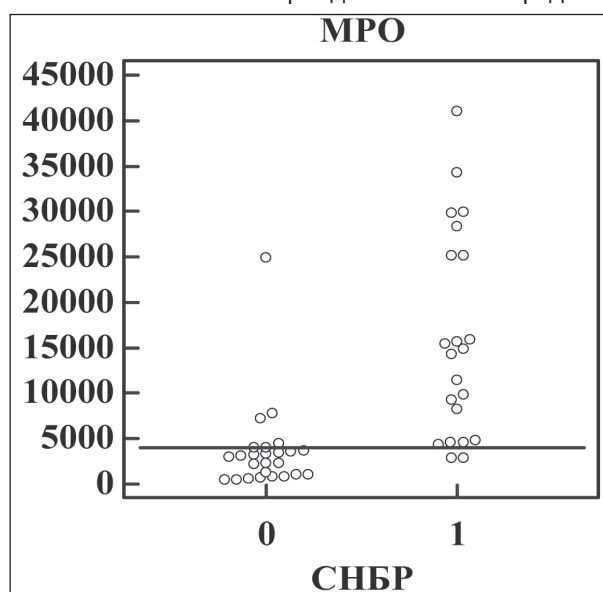


Рисунок 2 – Діаграма розсіювання вмісту МРО та оптимальний поріг класифікації (позначено жирною лінією) для віднесення пацієнта до групи ризику виявлення СНБР.

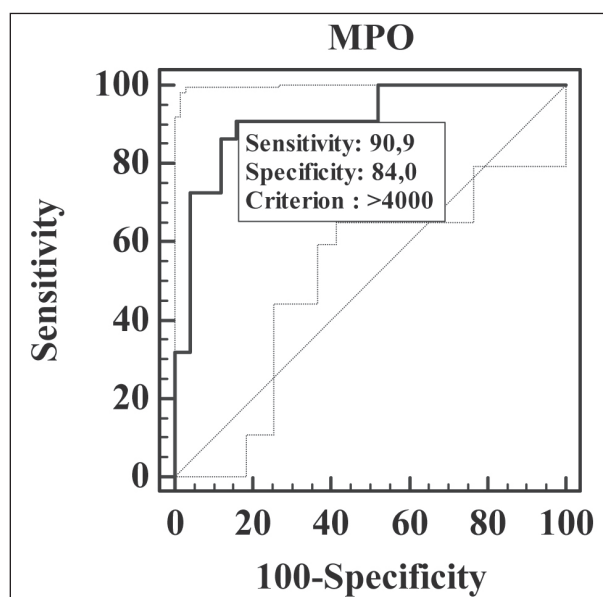


Рисунок 3 – ROC-крива для визначення діагностичної цінності вмісту МРО в якості діагностичного критерію щодо формування групи ризику виявлення СНБР у хворих на НВК.

сили між вмістом МРО в калі та частотою виявлення СНБР ($r=0,74$; $p=0,04$).

Враховуючи, що у 22 з 32 (68,8%) пацієнтів за значеннями МРО в калі понад 3000 нг/г діагностовано СНБР (рис. 2), а також виявлений кореляційний зв'язок, нами проведено ROC-аналіз з метою визначення діагностичної значущості МРО в якості критерію для формування групи хворих НВК з високим ризиком СНБР.

Побудова ROC-кривої (рис. 3) дозволила встановити високу якість діагностичної моделі вмісту МРО для формування групи ризику СНБР у хворих на НВК, так як площа під ROC-кривою (AUC) дорівнює 0,913 (95% ДІ 0,793–0,975). Порогове значення МРО, за яким пацієнта можна віднести до групи ризику виявлення СНБР, складає понад 4000 нг/г. Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність, негативна прогностична цінність, відповідно, склали 90,9%, 84,0%, 83,3% і 93,3%.

Враховуючи, що отриманий показник площі під ROC-кривою значно відрізняється від нульової гіпотези ($p<0,001$), то побудований інтервал відповідає вимогам корисних діагностичних критеріїв.

За результатами проведеного нами дослідження встановлена достатньо висока частота СНБР у хворих на НВК, що співпадає з даними S. Cohen-Mekelburg зі співавт., які визначали цей синдром у 61,9% пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, при цьому проведено лікування СНБР у хворих на НВК сприяло зниженню індексу Mayo з 2 до 1,5 [8]. В роботі встановлений вірогідний зв'язок вмісту МРО в калі з частотою СНБР у хворих на НВК, водночас не

отримано залежності рівня інших маркерів кишкового запалення. Отримані дані співпадають з результатами досліджень M. Montalto зі співав. та C. Fundaro зі співав., які показали, що значення ФК як у СНБР-позитивних дітей, так і у дорослих, не відрізняються від значень, отриманих у здорових осіб [17,18]. Це свідчить про те, що у пацієнтів з більш високою проліферацією бактерій у тонкій кишці не спостерігається субклінічного запалення кишечника за участю нейтрофілів.

Висновки

1. СНБР був діагностований у 63,5% пацієнтів з НВК, причому частіше цей синдром виявляли при тяжкому ступені активності хвороби та поширеному коліті.

2. Підвищені рівні фекальних маркерів кишкового запалення поєднувалися з бактеріальною контамінацією тонкої кишки, при цьому рівень МРО в калі позитивно корелював з частотою виявлення СНБР ($r=0,74$; $p=0,04$).

3. Вміст фекальної МРО понад 4000 нг/г є діагностичним критерієм формування групи ризику виявлення СНБР у хворих на НВК (чутливість 90,9%, специфічність 84,0%).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним і важливим науковим напрямом вважаємо розробку алгоритму моніторингу хворих на НВК на підставі комплексної оцінки вмісту фекальних маркерів та СНБР.

Література

1. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1357-73. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):2769-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
3. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):205-17. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34
4. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019;100851. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004
5. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Faecal lactoferrin, calprotectin, PMN-elastase, CRP, and white blood cell count as indicators for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Post hoc analysis of a prospective clinical trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;10(7):786-94. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
6. Cioffi M, Rosa AD, Seraro R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(1):13-22. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i1.13
7. Rao SSC, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(10):e00078. DOI: 10.14309/ctg.000000000000078
8. Cohen-Mekelburg S, Tafesh Z, Coburn E, Weg R, Malik N, Webb C, et al. Testing and treating small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2439-44. DOI: 10.1007/s10620-018-5109-1
9. Ni Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2018 Jun;18(4):379-85. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.010
10. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. DOI: 10.14309/ctg.000000000000072
11. Wijarnpreecha K, Lou S, Watthanasuntorn K, Kroner PT, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep 16. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001541
12. Liu Chen Kiow J, Vincent C, Sidani S, Bouin M. High occurrence of small intestinal bacterial overgrowth in primary biliary cholangitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Nov;31(11):e13691. DOI: 10.1111/nmo.13691
13. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6911-8. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6911
14. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272-84. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004
15. Rana SV, Sharma S, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, Kochhar R, et al. Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis.* 2014;8(8):859-65. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.01.007
16. Marie I, Leroi AM, Menard JF, Levesque H, Quillard M, Ducrotte P. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun;14(6):547-54. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.018
17. Montalto M, Santoro L, Dalvai S, Curigliano V, D'Onofrio F, Scarpellini E, et al. Fecal calprotectin concentrations in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis.* 2008;26(2):183-6.

18. Fundarò C, Fantacci C, Ansuini V, Giorgio V, Filoni S, Barbaro F, et al. Fecal calprotectin concentration in children affected by SIBO. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Nov;15(11):1328-35.

ВМІСТ МАРКЕРІВ КИШЕЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ФОРМУВАННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ВІЯВЛЕННЯ СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

Степанов Ю. М., Псарьова І. В., Татарчук О. М., Зигало Е. В., Петішко О. П.

Резюме. *Мета.* Визначити доцільність застосування фекальних маркерів запалення у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) для формування групи ризику виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР). *Об'єкт і методи.* Обстежено 52 пацієнти з НВК у віці від 20 до 73 років, серед яких жінок і чоловіків було порівну – 26 (50,0%). У всіх хворих визначали СНБР за допомогою водневого ди-хального тесту, а також вміст α -1-антитрипсину (α 1-АТ) в сироватці крові та калі, рівень фекальних кальпротек-тину (ФК) та мієлопероксидази (МРО). *Результати.* СНБР був діагностований у 63,5% пацієнтів з НВК, причо-му частіше цей синдром виявляли при тяжкому ступені активності хвороби та поширеному коліті. Підвищені рівні фекальних маркерів кишечно-го запалення поєднувалися з бактеріальною контамінацією тонкої кишки. У 22 з 32 (68,8%) пацієнтів за значеннями МРО в калі понад 3000 нг/г діагностовано СНБР. Встановлений пря-мий кореляційний зв'язок вмісту фекальної МРО з частотою виявлення СНБР ($r=0,74$; $p=0,04$). *Висновок.* Вміст МРО в калі понад 4000 нг/г є діагностичним критерієм формування групи ризику виявлення СНБР у хворих на НВК (чутливість 90,9%, специфічність 84,0%).

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, діагностика, неінвазивні маркери запалення, синдром надлишкового бактеріального росту.

СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА ВЫЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Степанов Ю. М., Псарева И. В., Татарчук О. М., Зыгало Э. В., Петішко О. П.

Резюме. *Цель.* Определить целесообразность применения фекальных маркеров воспаления у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) для формирования группы риска выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). *Объект и методы.* Обследовано 52 пациента с НЯК в возрасте от 20 до 73 лет, среди которых женщин и мужчин было поровну – 26 (50,0%). У всех больных определяли СИБР с помощью водородного дыхательного теста, а также содержание α 1-антитрипсина в сыворотке крови и кале, уровень фекальных кальпротектина и миелопероксидазы (МРО). *Результаты.* СИБР был диагностирован у 63,5% пациентов с НЯК, причем чаще этот синдром выявляли при тяжелой степени активности болезни и распространенном колите. Повышенные уровни фекальных маркеров кишечного воспаления сочетались с бактериальной контаминацией тонкой кишки. Установлена прямая корреляционная связь содержания фекальной МРО с частотой выявления СИБР ($r=0,74$; $p=0,04$). *Вывод.* Содержание МРО в кале более 4000 нг/г является диагностическим критерием формирования группы риска выявления СИБР у больных НЯК (чувствительность 90,9%, специфичность 84,0%).

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, диагностика, неинвазивные маркеры воспаления, синдром избыточного бактериального роста.

LEVELS OF INTESTINAL INFLAMMATION MARKERS AS A DIAGNOSTIC CRITERION FOR FORMING A RISK GROUP FOR IDENTIFICATION OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN ULCER COLITIS

Stepanov Yu. M., Psareva I. V., Tatarchuk O. M., Zygalo E. V., Petishko O. P.

Abstract. *Aim.* To determine the feasibility of using fecal markers of inflammation in patients with ulcerative colitis (UC) to form a risk group for the detection of excess small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Object and methods.* A total of 52 patients with UC between the ages of 20 and 73 years were examined, among whom 26 were equally divided between women and men (50.0%). In all patients, SIBO was determined using a hydrogen breath test. Using enzyme immunoassay, the level of serum and feces α 1-antitrypsin, the level of fecal calprotectin and fecal myeloperoxidase were determined. *Results.* SIBO was diagnosed in 63.5% of patients with UC. Moreover, with severe UC activity, patients with SIBO were 2.8 times higher than patients without SIBO ($\chi^2=8.69$, $p=0.0032$). 1.5 times more often SIBO was detected with widespread colitis than with left-sided colitis and proctitis. Elevated levels of fecal markers of intestinal inflammation were combined with bacterial contamination of the small intestine. A direct correlation was established between the level of fecal myeloperoxidase and the detection rate of SIBO ($r=0.74$; $p=0.04$). *The conclusion.* The level of fecal myeloperoxidase of more than 4000 ng/g is a diagnostic criterion for the formation of a risk group for identifying SIBO in patients with UC (sensitivity 90.9%, specificity 84.0%).

Key words: ulcerative colitis, diagnosis, non-invasive markers of inflammation, small intestinal bacterial overgrowth.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.
Стаття надійшла 10.12.2019 року