

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

Современные подходы к лабораторному обследованию больных с синдромом раздраженного кишечника и диареей



С.М. Ткач

Под понятием «диарея» обычно рассматривается учащенное опорожнение кишечника (как правило, чаще 4 раз в день) с изменением характера каловых масс. Критериями диареи является стойкое повышение содержания жидкости в испражнениях с 60-75% до 85-90% или увеличение их массы – до более 200 г в сутки на фоне западной диеты. Диарея бывает острой и хронической, а ее причины могут быть как органическими, так и функциональными.

Как правило, остро возникшая диарея является следствием кишечных инфекций (вирусных, бактериальных, простейших), диетических погрешностей, пищевой аллергии или непереносимости, приема некоторых медикаментов. Хроническая диарея чаще обусловлена функциональными кишечными расстройствами, такими как синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диарея, при этом структурные или органические изменения со стороны слизистой кишечника отсутствуют (должны быть исключены целиакия, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника, инфекции). По Бристольской шкале консистенция каловых масс 6 и 7 типа считается диареей.

Согласно данным опроса людей в возрасте 18-92 лет в США, Канаде и Великобритании (5931 респондент; 49,2% из них женщины; средний возраст 47,4 года), при оценке которого использовались диагностические Римские критерии IV, частота СРК в популяции составила 4,4-4,8%, а частота функциональной диареи – 3,6-5,3%. Этими состояниями чаще страдали лица молодого и среднего возраста, что значительно снижало качество жизни и требовало большого количества врачебных консультаций и обследований.

Ниже представлены официальные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) по лабораторной оценке функциональной диареи (ФД) и СРК с диареей (СРК-Д) у взрослых. Целью этого руководства является обобщение имеющихся данных о полезности диагностических тестов для пациентов с ФД и СРК-Д и помощь клиницистам в выборе необходимых лабораторных анализов, чтобы исключить другие заболевания со схожей клинической картиной. Эти рекомендации применимы к оценке иммунокомпетентных пациентов с водянистой диареей продолжительностью не менее 4 недель.

Процесс разработки данного руководства основан на методологии GRADE, которая включает доказательства, приведенные в современной медицинской литературе, для обеспечения оптимальной терапии. При его составлении учитывалась чувствительность и специфичность различных диагностических методов, а также количество пациентов с истинными, ложноположительными и ложноотрицательными результатами. Рекомендации сформулированы на основе имеющихся данных, рисков и выгод различных путей ведения больных, предпочтений и ценностей пациентов и возможностей использования ресурсов.

Высокий уровень доказательств означает, что дальнейшие исследования для изменения мнения относительно эффективности вмешательства не требуются. Средний (умеренный) уровень доказательств предполагает необходимость дополнительных исследований относительно установления эффективности. Низкий уровень доказательств означает, что ожидаются новые исследования, которые могут изменить мнение относительно эффективности вмешательства. Очень низкий уровень означает, что доказательства сомнительные

или конфликтные, а соотношение риск/польза точно не определены. Все рекомендации представлены с учетом их силы: сильные рекомендации предполагают явное преимущество метода или вмешательства над риском его применения, в связи с чем строго рекомендованы; слабые рекомендации балансируют на грани соотношения риск/польза.

Практические рекомендации

Рекомендация 1

При обследовании пациентов с хронической диареей для скрининга воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) рекомендуется использовать определение уровня либо фекального кальпротектина, либо фекального лактоферрина (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Комментарий: для оптимизации чувствительности диагностики ВЗК рекомендуется использовать пороговое значение кальпротектина 50 мг/г и пороговое значение лактоферрина 4,0-7,25 мг/г.

Кальпротектин и фекальный лактоферрин являются маркерами ВЗК. Существуют несколько исследований диагностической информативности фекального кальпротектина с различными пороговыми значениями для выявления лиц с ВЗК. На основе обзора имеющихся данных показано, что при пороговом уровне фекального кальпротектина 50 мг/г объединенная чувствительность в диагностике ВЗК составила 0,81 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,75-0,86), а объединенная специфичность – 0,87 (95% ДИ, 0,78-0,92), что является допустимыми показателями информативности. Использование более высокого порогового значения (100-164 мг/г) связано со значительным снижением чувствительности метода без заметного увеличения его специфичности.

Подобным образом фекальный лактоферрин был изучен как маркер при ВЗК. Данные из доступных исследований с использованием порогового значения 4,0-7,25 мг/г показали объединенную чувствительность 0,79 (95% ДИ, 0,73-0,84) и суммарную специфичность 0,93 (95% ДИ, 0,63-0,99).

Низкое качество доказательств, подтверждающих использование этих тестов и пороговых значений, связано с малой вероятностью того, что положительные

результаты теста инициируют дальнейшее инструментальное обследование для ранней диагностики ВЗК и 10%-ой вероятностью того, что люди без ВЗК могут быть подвергнуты лишним диагностическим обследованиям.

Рекомендация 2

Пациентам с хронической диареей не рекомендуется для скрининга ВЗК определять величину СОЭ и/или С-реактивного белка (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

У пациентов с диарейным синдромом были исследованы скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) для выявления у них ВЗК. В исследованиях с использованием порогового значения СРБ 5-6 мг/л общая чувствительность составила 0,73 (95% ДИ, 0,64-0,8), а специфичность – 0,78 (95% ДИ, 0,58-0,91), что является недостаточным для скрининговой диагностики. Аналогично при использовании пороговых значений 10-15 мм/час для СОЭ точность диагностики ВЗК была недостаточной. Считается, что определение СРБ в качестве скрининг-теста на ВЗК может быть оправдано, только если исследование на кальпротектин или лактоферрин недоступно или не покрывается страховкой.

Рекомендация 3

Пациентам с хронической диареей рекомендуется тестирование на наличие *Giardia*, вызывающей лямблиоз (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Комментарий: рекомендуется использование теста на антиген *Giardia* или полимеразная цепная реакция для определения РНК *Giardia*.

В США лямблиоз является распространенной причиной водянистой диареи, которая легко излечивается. Современные диагностические тесты на *Giardia* имеют отличные диагностические характеристики, демонстрируя чувствительность и специфичность >95%. Лучшие доступные тесты используют либо обнаружение антигенов *Giardia*, либо определение при помощи полимеразной цепной реакции малой субъединицы рибосомальной РНК *Giardia*. Поскольку лечение лямблиоза

обычно не вызывает труда, риск использования этих тестов для оценки хронической водянистой диареи минимальный.

Рекомендация 4

Пациентам с хронической диареей без истории недавних путешествий или иммиграции из районов повышенного риска не рекомендуется исследование на наличие яиц глистов и паразитов, кроме *Giardia* (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

В случае отсутствия поездок или иммиграции из областей высокого риска по кишечным инфекциям при исследовании кала на наличие яиц глистов и паразитов крайне мала вероятность выявления важных причин хронической водянистой диареи.

Рекомендация 5

Пациентам с хронической диареей рекомендуется тестирование на целиакию путем определения тканевой трансглутаминазы IgA (тТГ) или второй тест для выявления целиакии в условиях дефицита IgA (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Комментарий: варианты тестирования для пациентов с дефицитом IgA включают определение тТГ IgG и дезаминированных глиадиновых пептидов IgG или IgA.

Целиакия является важной причиной хронической диареи и других кишечных и внекишечных проявлений. Среди пациентов с хронической диареей, у которых нет дефицита IgA, определение уровня тканевой тТГ IgA в сыворотке крови является высокоэффективной стратегией для определения наличия целиакии. У этих пациентов чувствительность сывороточного тТГ IgA с использованием порогов в диапазоне 7-15 УЕ/мл составляет >90%, а специфичность, как правило, еще выше. Положительный тест требует последующего подтверждения целиакии при помощи биопсии двенадцатиперстной кишки. Поскольку дефицит IgA может привести к ложноотрицательному результату, есть еще 2 стратегии для использования среди протестированных пациентов с отрицательными показателями тТГ IgA. В этом качестве рассматривается определение либо тТГ IgG, либо IgG дезаминированных пептидов глиадина. Определение последних также может быть рассмотрено в качестве начальной стратегии в сочетании с определением тТГ IgA, когда определение уровня IgA недоступно. У взрослых следует проводить биопсию тонкой кишки для подтверждения серологического диагноза целиакии до начала перехода пациента на строгую безглютеновую диету.

Рекомендація 6

Пациентам с хронической диареей рекомендуется также проводить тестирование на диарею, связанную с избытком желчных кислот (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Комментарий: если анализы на содержание желчных кислот (ЖК) недоступны, может применяться эмпирическое лечение секвестрантами желчных кислот.

Желчнокислотная диарея может быть связана как с избыточной продукцией ЖК, так и с их мальабсорбцией в тонкой кишке, вследствие чего они поступают в толстую кишку и могут вызывать водянистую диарею. Существует несколько тестов для определения пациентов с указанным видом диареи. Так, радиологический тест для определения уровня ⁷⁵Se-гомотаурохолевой кислоты обладает умеренной диагностической информативностью в выявлении мальабсорбции ЖК. Данный тест используется в Европе, но не доступен в США и Канаде, где применяются другие тесты – измерение общего количества желчных кислот в кале, собранном в течение 48 часов (устанавливает избыточную потерю ЖК с калом), а также определение сывороточного фактора роста фибробластов 19 (устанавливает повышенный синтез ЖК). Пока тест на определение уровня такого маркера синтеза ЖК, как 7 α -гидрокси-4-холестен-3, недоступен. Поскольку все эти тесты пока не утверждены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA), таким пациентам разумно проводить эмпирическое лечение секвестрантами ЖК с оценкой клинического ответа.

Рекомендація 7

У пациентов с хронической диареей пока не рекомендуется проведение серологических тестов для диагностики СРК (рекомендации отсутствуют из-за дефицита данных).

СРК-Д является основной причиной хронической водянистой диареи. В последнее время было предложено несколько тестов для определения пациентов с СРК-Д, которые могли бы помочь при проведении специфической терапии. В частности, стратегия определения антител к цитолетальному токсину В и винкулину, являющемуся белком слизистой оболочки кишечника, могла бы быть использована для идентификации людей с постинфекционным СРК-Д. К сожалению, данных об их информативности пока мало и эти тесты пока еще плохо доступны. В двух проведенных исследованиях была показана достаточно высокая специфичность этих тестов (около 90%), однако их низкой чувствительности (20-40%) явно недостаточно для их использования в повседневной практике. Необходим больший массив данных для принятия соответствующего клинического решения.

Выводы

Все эти практические рекомендации разработаны специалистами АГА для проведения дифференциальной диагностики функциональной диареи и СРК-Д с другими заболеваниями у взрослых, сопровождающимися хронической диареей, что позволит оптимизировать ведение больных с данной патологией. Современные

данные подтверждают у пациентов с хронической диареей целесообразность определения фекального кальпротектина или фекального лактоферрина для исключения ВЗК, анализ кала на наличие *Giardia* для исключения лямблиоза, тестирование на целиакию (определение тТГ IgA или тТГ IgG либо IgG дезаминированных пептидов глиадина в условиях дефицита IgA), а также тестирование на диарею, связанную с ЖК.

Наоборот, нецелесообразно для скрининга ВЗК использовать уровень СОЭ и СРБ, а также проводить исследование на наличие яиц глистов и паразитов, если больной не бывал в областях высокого риска по кишечным инфекциям. Кроме того, пока не рекомендуется проведение

серологических тестов на постинфекционный СРК (определение цитолетального токсина В и винкулина), которые, тем не менее, должны оставаться в центре будущих исследований.

Литература

1. American Gastroenterological Association. AGA Institute clinical practice guideline development process. Available at: <http://www.gastro.org/guidelines-policies>. Accessed July 19, 2016.
2. Sultan S., Falck-Ytter Y., Inadomi J.M. The AGA Institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 329-332.
3. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: Institute of Medicine, 2011.
4. Smalley W., Falck-Ytter C., Carrasco-Labra A. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant

Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology* 2019; 157: 851-854.

5. Carrasco-Labra A., Lytvyn L., Falck-Ytter Y. et al. AGA technical review on the evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology* 2019; 157: 859-880.
6. Traveler's Health. Travelers' diarrhea. Centers for Disease Control and Prevention website. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pretravel-consultation/travelers-diarrhea#4955>. Accessed January 27, 2019.
7. Riddle M.S., Connor B.A., Beeching N.J. et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *Travel Med* 2017; 24 (Suppl 1): S57-S74.
8. Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.



Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

- Система менеджменту якістю (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг 0 800 21 96 96, consult@dila.com.ua

- Автоматизована мікробіологія
- Інноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Інформаційно-сервісна служба ДІЛА: 0 800 21 78 87

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 12.07.2019
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.03.2020 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012



0920