

УДК 616.611-002-036.12+616.24-007.271]-08-035-092
DOI: 10.26435/UC.V011(30).300

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников², Т.С. Игнатенко¹, С.В. Туманова¹,
И.А. Мильнер², Я.Ю. Смирнова¹, А.Н. Гончаров¹, Е.А. Субботина¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

СОДЕРЖАНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬЦИЙПРОТЕКТИНА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Процессы локального и системного воспаления при язвенном колите (ЯК) являют собой единый глобальный патогенетический механизм формирования и последующего самоподдержания хронического язвенно-некротического воспаления с системными проявлениями [1-2, 8].

В последние годы увеличилось количество пациентов с резистентными формами ЯК. С одной стороны, вероятными причинами резистентности являются сопутствующие и одновременно существующие заболевания, а, с другой, существует истинная резистентность к базисным противовоспалительным классам лекарственных препаратов [3].

Полагают, что одну из главенствующих ролей в этом сложном и малоизученном процессе играют именно тесно переплетенные и взаимозависимые системные и локальные воспалительные процессы [4].

Кальпротектин – белок, содержащийся в нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, обладает устойчивостью к метаболическому распаду и, благодаря содержащемуся в нем кальцию, – к высокой температуре, воздействию протеолитических ферментов [5]. Его концентрация в кале коррелирует с интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника. Важным является его высокая чувствительность, даже в ситуациях, когда показатели СОЭ и С реактивного протеина нормальные [6]. В этом контексте, представляется актуальным изучение маркеров системного и локального воспаления у больных с резистентными формами ЯК.

Цель работы заключалась в анализе параметров ФК у больных резистентным ЯК и оценке их динамики на фоне разных режимов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 174 больных резистентным ЯК. Критериями включения в ис-

следование были: наличие клинических, эндоскопических и морфологических (биопсийных) критериев левостороннего или дистального ЯК, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, медикаментозная резистентность к одному или нескольким базисным классам противовоспалительного лечения (системные и/или топические глюкокортикостероидные гормоны, препараты аминосалициловой кислоты, иммунодепрессанты или ингибиторы фактора некроза опухоли альфа), среднетяжелое (2 степень активность по Schroeder/6-10 баллов по индексу Мейо) или тяжелое (3 степень активности по Schroeder/11-12 баллов по индексу Мейо) течение заболевания. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет, «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита, тотальное поражение толстого кишечника, ЯК, осложненный раком толстой кишки, болезнь Крона, острые осложнения ЯК, требующие немедленной хирургической помощи, тяжелая постгеморрагическая анемия, терминальные стадии болезни.

Всем пациентам в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки и при помощи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к секреторному муцину 5 типа. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали их в условиях светооптической микроскопии. Риск малигнизации определяли при наличии высокого индекса пролиферативной активности – от 80 до 100% в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Этих пациентов относили к категории высокого риска трансформации ЯК в рак.

© Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, И.А. Плахотников, Т.С. Игнатенко, С.В. Туманова, И.А. Мильнер, Я.Ю. Смирнова, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина, 2019
© Университетская Клиника, 2019

При низком риске интраэпителиальной неоплазии индекс пролиферативной активности колебался от 20 до 50%.

У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции и/или наличия гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли плановый оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака. Второй группе наблюдения с низким риском малигнизации выполняли стандартное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения с учетом предшествующей медикаментозной неэффективности.

Методом случайной выборки больные с низким риском малигнизации были распределены в 3 однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических глюкокортикоидных гормонов, препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или иммунодепрессантов, и/или ингибитора фактора некроза опухоли альфа с учетом резистентности и ранее неэффективного лечения. Пациентам 4-ой группы проводили аналогичное медикаментозное лечение, но с внутрикишечным введением озонкислородной смеси, которую импрегнировали ректально после предварительного очищения кишечника в объеме 100-500 мл. с проточным озонированием кишки концентрацией озона от 10 до 60 мкг/мл при экспозиции 10-15 минут (озонатор «ОЗОН УМ-80», Харьков, Украина). Представителям 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и интервальной нормобарической гипокситерапией (ИНБГТ). Больные были ознакомлены с дизайном, целью, задачами, длительностью исследования, методикой и техникой проведения сеансов инбгт и после получения соответствующих разъяснений и ответов на вопросы, добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. Се-

ансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике в режиме 5×5×5 (гипоксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия).

Группы больных были статистически гомогенными по возрасту, полу, возрасту в дебюте ЯК (табл. 1.). Кроме того, группы больных не имели статистически значимых различий с группой здоровых по возрасту и полу.

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов.

На I-м этапе (первые 60 дней с момента рандомизации в группы наблюдения) сразу после получения информации о наличии медикаментозной резистентности (данные анамнеза об отсутствии эффективности лечения на предыдущих этапах), выполняли либо хирургическое вмешательство (1-я и 2-я группы), или начинали активную консервативную терапию с исключением из комплекса лекарственных препаратов, того класса/классов, к которому/которым ранее наблюдалась резистентность. Ввиду того, что представителям 1 и 2-ой групп в отличие от 3-5 групп проводили хирургические вмешательства с длительным периодом послеоперационной реабилитации, медикаментозное противоязвенное лечение им назначали отсрочено. Целью этого этапа являлось купирование обострения/рецидива и индукция ранней ремиссии. Медикаментозное лечение базировалось на комбинированном медикаментозном лечении с одновременным использованием 2-3 классов лекарственных средств. Форма введения определялась тяжестью состояния больного, предшествующей эффективностью терапии и вариантом течения язвенно-некротического процесса. На II-м этапе при позитивном результате предшествующего 60-ти дневного лечения и достижения устойчивой ремиссии, дозировки базисных лекарственных препаратов медленно снижали до поддерживающих или переводили на оральный режим приема. В группах больных 4 и 5 начинали кишечное введение озона и проведение сеансов ИНБГТ. На III-м этапе (через год) анализировали частоту достижения устойчивой ремиссии, частоту обострений, осложнений.

Таблица 1

Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Группы больных					Здоровые (n=30)
	1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)	
Средний возраст больных/здоровых, (M±m, годы)	37,20±0,51	36,70±0,30	37,10±0,22	37,40±0,41	37,80±0,47	37,60±0,10
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	19/24	19/25	18/27	20/25	20/22	13/17
Возраст в начале ЯК, (M±m, годы)	35,90±0,12	36,00±0,18	36,10±0,21	35,80±0,13	35,10±0,15	-

Целью данного этапа было удержание/сохранение ремиссии на фоне поддерживающих режимов приема медикаментов. На IV-м этапе (через 3 года) анализировали отдаленные результаты лечения.

Уровни ФК определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирмы Buhlmann (Швейцария) на приборе Humanrider (Германия). Кал (из 3-4-х участков) забирали в пластиковый контейнер однократного применения, закрывали крышкой и транспортировали в лабораторию в день забора.

Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. Количественные характеристики групп представлены как среднее±ошибка среднего. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Множественные сравнения между группами больных, а также между группами больных и здоровых проводили с использованием критерия Крускал-Уоллиса и медианного критерия. Сравнение аналогичных параметров в динамике наблюдения осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. При этом статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно консенсусу по диагностике и лече-

нию ЯК, принятому в 2012 г. Европейской организацией по изучению ЯК, а также рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЯК у взрослых (2012 г.), определение ФК рекомендовано при исследовании кала при воспалительных заболеваниях кишечника [7].

ФК играет в основном защитную роль, а его концентрация в кале коррелирует с интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника [5].

Главным недостатком определения СРБ является то, что его уровень указывает лишь на наличие воспалительного процесса в целом, но не на его локализацию. Именно этот момент является важным, поскольку позволяет получить информацию об интенсивности воспалительного процесса именно в кишечнике, а не в другом органе, а также не за счет наличия сопутствующих хронических воспалительных заболеваний [4]. Его уровень значительно выше при тотальном поражении толстой кишки и коррелирует с активным воспалением при эндоскопическом исследовании и состоянием слизистой оболочки толстой кишки в ходе лечения [2].

В большинстве случаев, отрицательные значения кальпротектина или значения в пределах референтных значений, позволяют сократить необходимость проведения инвазивных исследований [1]. ФК позволяет определить интенсивность течения заболевания, реакцию на лече-

Таблица 2

Содержание фекального кальпротектина у больных резистентным ЯК на разных этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мкг/г)

Этапы	Группы больных					Здоровые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	80,9 ±2,08 ¹¹⁾	59,8 ±2,14 ¹⁾¹¹⁾	58,0 ±2,40 ²⁾¹¹⁾	58,7 ±1,47 ³⁾¹¹⁾	58,6 ±1,28 ⁴⁾¹¹⁾	15,7±1,02
II	95,0 ±1,55 ¹⁾¹²⁾	66,4 ±1,40 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	50,4 ±1,47 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	46,9 ±1,21 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	42,2 ±1,22 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
III	74,5 ±1,18 ¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	51,2 ±1,55 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	41,2 ±1,20 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	35,2 ±1,45 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	31,4 ±1,60 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	54,1 ±1,28 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	46,1 ±1,26 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	30,1 ±1,50 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	27,2 ±1,57 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	22,6 ±1,98 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание: 1) – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически значимы; 2) различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически значимы; 3) – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически значимы; 4) – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически значимы; 5) – различия между аналогичными показателями во 2-ой и 3-ей группах статистически значимы; 6) – различия между аналогичными показателями во 2-ой и 4-ой группах статистически значимы; 7) – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически значимы; 8) – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 4-ой группах статистически значимы; 9) – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 5-ой группах статистически значимы; 10) – различия между аналогичными показателями в 4-ой и 5-ой группах статистически значимы; 11) – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; 12) – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; 13) – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; 14) – различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; 15) – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; 16) – различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; 17) – различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

ние, прогнозировать возможные обострения. О повышенной вероятности клинического рецидива свидетельствует его повышенное содержание, подтверждающее слабое воспаление, причем этот тест будет повышенным даже на фоне нормальных или субнормальных значений СРБ.

По результатам нашего исследования оказалось, что исходные значения ФК значительно превосходили референтные значения (табл. 2.). Это в большей степени было характерно для представителей 1-ой группы и, в меньшей степени, второй.

В 1-ой группе наблюдения уровень ФК в начале увеличился от 1-го ко 2-му этапу исследования, и, лишь затем, постепенно, но не интенсивно снизился. В группе 2 разница колебаний между этапами была существенно менее выраженной, чем в группе 1, что, по нашему мнению, обусловлено не только высокой активностью эндогенного иммуно-воспалительного процесса в группе 1, но и пролиферативным малигнизирующим характером язвенно-некротического процесса, а также несравнимо большим объемом оперативного пособия и присоединением вторичной инфекции. В этом смысле, результаты влияния лечения во 2-ой группе менее критичные, чем в 1-ой. В 3-х последующих группах больных, получавших только терапевтическое лечение, имела место однотипная динамика в виде постепенного снижения ФК, причем максимальный регресс достигнут в группе 5, что является отображением более мощного локального противовоспалительного эффекта на фоне как системного, так и локального лечения, а также отсутствия предопухолевых и хирургических факторов, как у представителей 1 и 2 групп наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. ФК у больных резистентным ЯК является гибким и чувствительным маркером именно локальной (кишечной), а не системной воспалительной реакции, что является весьма информативным для оценивания активности внутрикишечных воспалительных процессов.

2. При развитии резистентности к лечению можно предположить существование комплекса немедикаментозных причин, прямо или опосредованно влияющих на эффективность лечения и поддержание воспалительной активности.

3. Включение в лечебную и последующую продолжительную реабилитационную программу преформированных факторов лечения (кишечное озонирование и сеансы ИНБГТ), позволило статистически значимо добиться уменьшения ФК в кале, отражающего существенное снижение активности внутрикишечного воспаления.

4. Несмотря на разные механизмы лечебного воздействия, можно полагать, что использование озона и гипокситерапии как компонентов комплексной терапии, является патогенетически обоснованным и направленным на уменьшение кишечной воспалительной реакции именно на реабилитационном этапе, в период наступления ремиссии.

5. Возможно, что включение данных методов позволит пролонгировать период ремиссии и снизить частоту обострений, однако это требует проведения дополнительных исследований и тщательного анализа результатов длительного наблюдения.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников², Т.С. Игнатенко¹, С.В. Туманова¹, И.А. Мильнер², Я.Ю. Смирнова¹, А.Н. Гончаров¹, Е.А. Субботина¹

¹ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

СОДЕРЖАНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬЦИЙПРОТЕКТИНА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Фекальный кальпротектин у больных резистентным язвенным колитом является гибким и чувствительным маркером именно локальной (кишечной), а не системной воспалительной реакции, что является весьма информативным для оценивания активности внутрикишечных воспалительных процессов. При развитии резистентности к лечению можно предположить существование комплекса немедикаментозных причин, прямо или опосредованно влияющих на эффективность лечения и поддержание воспалительной активности. Включение в лечебную и после-

дующую продолжительную реабилитационную программу преформированных факторов лечения (кишечное озонирование и сеансы гипокситерапии), позволило статистически значимо добиться уменьшения концентрации в кале фекального кальпротектина, отражающего существенное снижение активности внутрикишечного воспаления. Несмотря на разные механизмы лечебного воздействия, можно полагать, что использование озона и гипокситерапии как компонентов комплексной терапии, является патогенетически обоснованным и направленным на умень-

шение кишечной воспалительной реакции именно на реабилитационном этапе, в период наступления и последующего поддержания ремиссии.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, резистентный язвенный колит.

G.A. Ignatenko¹, I.V. Mukhin¹, I.A. Plahotnikov², T.S. Ignatenko¹, S.V. Tumanova¹, I.A. Milner², Ya.Yu. Smirnova¹, A.N. Goncharov¹, E.A. Subbotina¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

FAECAL CALPROTECTIN IN PATIENTS WITH RESISTANT ULCERATIVE COLITIS

Faecal calprotectin in patients with resistant ulcerative colitis is a flexible and sensitive marker of the local (intestinal) rather than systemic inflammatory reaction, which is very informative for the evaluation of the activity of intracellular inflammatory processes. With the development of resistance to treatment, it can be assumed that there is a complex of non-drug causes that directly or indirectly affect the effectiveness of treatment and maintenance of inflammatory activity. The inclusion in the treatment and subsequent long-term rehabilitation program of preformed treatment factors (intestinal ozonation and hypoxotherapy sessions) allowed to achieve a

statistically significant reduction in the concentration of faecal calprotectin in the blood, reflecting a significant decrease in the activity of intracellular inflammation. Despite the different mechanisms of therapeutic action, it can be assumed that the use of ozone and hypoxotherapy as components of complex therapy is pathogenetically justified and aimed at reducing the intestinal inflammatory reaction at the rehabilitation stage, during the onset and subsequent maintenance of remission.

Key words: faecal calprotectin, resistant ulcerative colitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голофеевский В.Ю., Ситкин С.И. Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 15-17.
2. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Калинина Н.М. [и др.] Иммунологические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей и их клиническое значение. Вопросы практической педиатрии. 2008; Т. 3, 1: 42-47.
3. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. [и др.] Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; Т. 18, 6: 68-75.
4. Разенак Й., Ситкин С.И. Воспалительные заболевания кишечника: практ. рук-во. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 80.
5. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2010; 2 (52): 44-48.
6. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Сравнительная оценка фекального кальпротектина и других маркеров воспаления у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Запорожский медицинский журнал. 2010; 4: 45-50.
7. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2016; 2 (52): 44-48.
8. Brant S.R. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11: 22-26.

REFERENCE

1. Golofeevskii V.Yu., Sitkin S.I. Trudnye voprosy standartnoi (bazisnoi) terapii vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011; 1: 15-17 (in Russian).
2. Kornienko E.A., Lomakina E.A., Kalinina N.M. [i dr.] Immunologicheskie osobennosti vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika u detei i ikh klinicheskoe znachenii. Voprosy prakticheskoi pediatrii. 2008; T. 3, 1: 42-47 (in Russian).
3. Valuiskikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A. [i dr.] Kliniko-geneticheskie aspekty vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika. Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; T. 18, 6: 68-75 (in Russian).
4. Razenak I., Sitkin S.I. Vospalitel'nye zabolovaniya kishechnika: prakt. ruk-vo. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 80 (in Russian).
5. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. Soderzhanie fekal'nogo kal'protektina u bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. Suchasna gastroenterologiya. 2010; 2 (52): 44-48 (in Russian).
6. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. Sravnitel'naya otsenka fekal'nogo kal'protektina i drugikh markerov vospaleniya u bol'nykh s khronicheskimi vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. Zaporozhskii meditsinskii zhurnal. 2010; 4: 45-50 (in Russian).
7. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. Soderzhanie fekal'nogo kal'protektina u bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. Suchasna gastroenterologiya. 2016; 2 (52): 44-48 (in Russian).
8. Brant S.R. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11: 22-26.