



ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Смирнова О. А., Лычкова А. Э., Костюченко Л. Н., Пузиков А. М.
Московский клинический научный центр ДЗМ

ULCERATIVE COLITIS: A MODERN VIEW ON SOME PROBLEMS

Smirnova O. A., Lychkova A. E., Kostyuchenko L. N., Puzikov A. M.
Moscow's Clinical Research Practical Center,

Лычкова Алла Эдуардовна
Lychkova Alla E.
lychkova@mail.ru

Смирнова Ольга Андреевна — м.н.с., лаборатории нутрициологии

Лычкова Алла Эдуардовна — д.м.н., зав. отделом

Костюченко Людмила Николаевна — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нутрициологии

Пузиков Александр Михайлович — сотрудник отдела

Smirnova Olga Andreyevna — Junior Researcher, Laboratories of Nutrition

Lychkova Alla Eduardovna — MD, Department Head

Kostyuchenko Lyudmila Nikolayevna — MD, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition

Puzikov Alexander Mikhailovna — researcher

Резюме

В статье подробно освещены современные данные о распространенности язвенного колита, представлены данные о факторах патогенеза, основные задачи, направления и схемы нутритивной поддержки в зависимости от активности заболевания, нутриционной недостаточности и иммунного статуса больного.

Ключевые слова: язвенный колит, распространенность, патогенез, иммунный статус, нутритивная поддержка

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 141 (5): 4–13

Summary

The article describes the modern data on the prevalence of ulcerative colitis, presents data on the factors of pathogenesis, main tasks, directions and scheme of nutritional support depending on the activity of the disease, nutritional deficiency and immune status of the patient.

Keywords: ulcerative colitis, prevalence, pathogenesis, immune status, nutritional support

Exsperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 141 (5): 4–13

Язвенный колит — согласно определению ECCO — хронический процесс с нарушенной архитектурой и воспалительным инфильтратом, ограниченным слизистой оболочкой толстой кишки [1]. По тяжести течения, частоте осложнений и инвалидизации трудоспособного населения он занимает одно из ведущих мест в структуре болезней пищеварительного тракта [2]. Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения [3].

Самая высокая годовая заболеваемость язвенным колитом зарегистрирована в Европе (24,3 / 100000) и в Северной Америке (19,2 / 100000) [4]. Язвенный колит часто осложняется кишечным кровотечением, токсической дилатацией и перфорацией толстой кишки; зачастую развивается колоректальный рак.

Этиология НЯК точно не известна. На рис. 1 представлена схема патогенеза язвенного колита. В настоящее время рассматриваются следующие

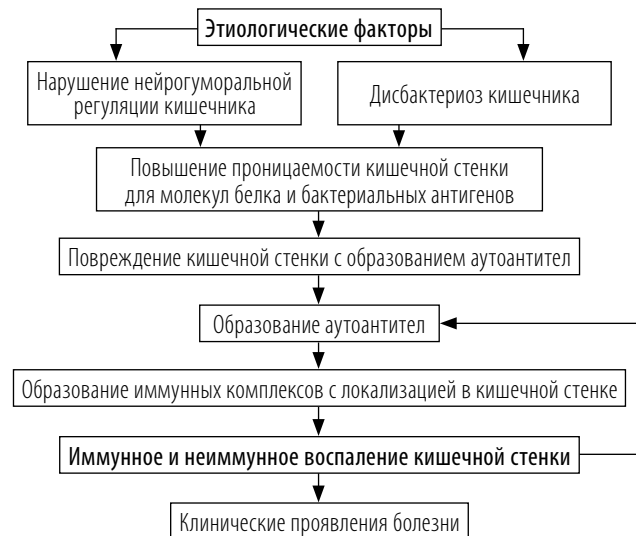


Рисунок 1.
Схема патогенеза язвенного колита.

основные составляющие патогенеза язвенного колита: генетические, нарушения барьерной

функции, особенности микрофлоры кишки, нарушения иммунитета.

Генетические факторы патогенеза язвенного колита

Генетическая предрасположенность (наличие у родственников язвенного колита) повышает риск развития язвенного колита у пациента. В последние годы отмечается повышение интереса к исследованию генетических детерминант развития и прогрессирования заболевания и ответа на лекарственную терапию. Изучается большое количество генов, для которых выявляется связь с развитием заболевания. На рис. 2 представлена схема генетических факторов язвенного колита (рисунок 2 см. на цветной вклейке). В частности, к числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относят однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), которые связаны с точечными заменами или микроделециями и инсерциями в геноме [5,6]. Язвенный колит ассоциируется с HLA регионом класса 2, в частности, с аллелем DRB 1*1502, а также с редким аллелем DRB 1*1030, обуславливающим развитие тяжелого или распространенного воспалительного процесса

в толстой кишке [7]. Язвенный колит ассоциируется с геном рецептора интерлейкина 23 (IL23R) на хромосоме 1, геном DLG5 на хромосоме 10, геном множественной лекарственной устойчивости (MDR) и генами толл-лайн рецепторов (TLR) [7,8].

Считается, что наличие однонуклеотидных замен является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения болезни, и их выявление может быть использовано для прогноза заболевания [9]. В то же время, как полагают, малая величина конкордантности по язвенному колиту у монозиготных близнецов (6–14%), по сравнению с близнецовой конкордантностью при болезни Крона (44–50%) является свидетельством того, что для патогенеза язвенного колита факторы местной среды более важны, чем генетические факторы [10]. Учитывая полигенность НЯК изучение влияния полиморфизмов генов для прогноза язвенного колита эффективности его терапии с учетом результатов генотипирования продолжается [9].

Нарушения барьерной функции кишки как фактор патогенеза язвенного колита

Важным фактором в патогенезе язвенного колита является нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки и ее способности к восстановлению. Посредством дефектов слизистой

оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [11].

Дисбиотические нарушения в кишечнике как фактор патогенеза язвенного колита

Пусковым механизмом воспаления у предрасположенных лиц, по мнению многих исследователей, может явиться и изменение кишечной

микрофлоры. В составе измененной кишечной микрофлоры появляются микроорганизмы, обладающие способностью вырабатывать токсические

вещества и повреждать эпителиоциты. При этом условно-патогенные бактерии способствуют развитию суперинфекции, микробной аллергии и аутоиммунных процессов [11].

Поражение слизистой оболочки кишечника при дисбиозе может серьезно сказаться на иммунной системе, так как 70 % клеток последней находится в кишечнике [12]. Микробные инфекции обычно развиваются у больных с ослабленной иммунной системой [13]. Защита организма в основном

обеспечивается клеточным иммунитетом. Клеточный иммунитет ограничивает распространение инфекции, активизирует факторы резистентности и подавляет инфекцию. Эффекторами замедленной гиперчувствительности являются CD8+ и Т-клетки CD4+ 1 типа [14]. Так, иммуноглобулин М и секреторный IgA уменьшают способность грибов к адгезии. В литературе имеются данные о влиянии грибковой инфекции на возникновение язвенного колита [15].

Нарушения иммунитета как фактор патогенеза язвенного колита

Сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды приводит к многочисленным механизмам тканевого и клеточного повреждения. В результате возникает иммунологический дисбаланс, стимулирующий выделение провоспалительных медиаторов и повреждение тканей [16]. Образовавшиеся бактериальные и тканевые антигены вызывают стимуляцию Т- и В-лимфоцитов. При воспалении выявляется дефицит иммуноглобулинов. Это способствует проникновению микроорганизмов и повышению активности В-клеток с выделением иммуноглобулинов М и G. Недостаток Т-супрессоров стимулирует аутоиммунные реакции. Активный синтез иммуноглобулинов М и G сопровождается формированием иммунных комплексов и активацией системы комплемента, который проявляет цитотоксическое действие, вызывает миграцию нейтрофилов и макрофагов [17]. Имунокомпетентные клетки выделяют медиаторы воспаления и вызывают деструкцию клеток эпителия. Значимыми медиаторами воспаления при язвенном колите являются цитокины IL-1b, IF-g, IL-2, IL-4, IL-15, которые определяют рост, движение, дифференцировку и эффекторные функции различных клеточных популяций, вовлеченных в патологический процесс [18]. Немалая роль в воспалительных реакциях отводится эозинофилам, катионные белки которых в высоких концентрациях были выявлены в содержимом толстой кишки пациентов с язвенным колитом. Эозинофилы синтезируют провоспалительные нейропептиды и цитокины, а также хемокины (IL-3, GM-CSF, IL-5, MIP-1, IL-16), цитокины, включенные в воспаление и фиброз (IL-1, IL-6, IL-8, NF a-TGF и b-TGF 1), и цитокины, включенные в регулирование устойчивых ответов (IL-4, IL-2, IFNg, IL-10, и IL-12) [11].

В настоящее время большой интерес представляет изучение «функционального (ответственного за измененную продукцию) полиморфизма генов» цитокинов и их рецепторов, поскольку именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [19]. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на антигенное раздражение или повреждение тканей. При язвенном колите отмечается повышенная продукция цитокинов — интерлейкина 1 β (IL 1 β), IL 5, IL 6, IL 8, IL 13, IL 17, IL 22, фактора некроза опухоли α (TNF α), TL1A [9].

Воспаление развивается в большей мере по Th2-пути, со стимуляцией продукции интерлейкинов (ИЛ) 4, 5, 13, молекул межклеточной адгезии

1-го и 2-го типа (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1, ICAM-2 и др. [20].

В дальнейшем после первого цитокинового ответа происходит активация каскада реакций, приводящих к преимущественному усиленному синтезу фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерферона гамма (γ) как основных провоспалительных цитокинов [21]. Таким образом, совокупность рассмотренных механизмов приводит к патологической иммуновоспалительной реакции в кишечнике с формированием и поддержанием хронического воспаления в пищеварительном тракте [22].

Важную роль в реализации иммуноопосредованных этапов воспаления играют молекулы адгезии, основная функция которых состоит в поддержании межклеточных взаимодействий (в т.ч. с компонентами межклеточного матрикса), миграции клеток в очаг воспаления, инициации иммунного ответа. Молекулы клеточной адгезии (cell adhesion molecules, CAM) опосредуют экстравазацию лейкоцитов и их накопление в воспаленной слизистой кишки. Семейство CAM (рис. 3) включает молекулу ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1; CD 54 — Cluster of Differentiation 54 — кластер дифференцировки 54); молекула клеточной адгезии ICAM-1, экспрессируется мембраной лейкоцитов и эндотелиоцитов. В семейство CAM также входит PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1; CD 31) — гликопротеин, мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, являющийся одним из основных белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток: одна клетка может содержать до 1 млн копий белка. Селектины E, L и P (кластер дифференцировки 62 или CD62) представляют собой одноцепочечные трансмембранные гликопротеины, члены семейства CAM. Лиганды интегринов — молекулы межклеточной адгезии, присутствующие на воспаленных участках эндотелия и антигенпредставляющих клетках. Интегрины — это трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. От них зависит форма клетки, её подвижность, они участвуют в регуляции клеточного цикла [23, 24].

Значительное увеличение частоты аллелей 206L L-селектина и связанного с ним генотипа F / L наблюдалось как при язвенном колите, так и у пациентов с болезнью Крона. При анализе подгруппы частота генотипов L206 и F / L206 была значительно увеличена у пациентов с язвенным

	иммуноглобулины			Молекулы межклеточной адгезии			ИЛ-6	TFRβ
	IgG	IgM	IgA	sICAM-1	sICAM-2	sICAM-3		
Минимальная активность ЯК (2–4 балла)	724	68,6	237	24,58±11,06	26,74±11,06	26,74±11,06	<0,001	<0,04
Умеренная активность (5–9 баллов)	757	74	242	26,74±11,06	17,05 ± 5,85	19,42±11,42	<0,001	<0,04
Высокая активность без осложнений (10–12 баллов)	1350	141	346	26,74±11,06	26,74±11,06	26,74±11,06	<0,001	379,9
Осложненное течение ЯК	1550	126	376	26,74±11,06	26,74±11,06	26,74±11,06	<0,001	554,5

Таблица 1
Иммунологические параметры при различных степенях активности язвенного колита

колитом с левосторонним поражением. Никаких существенных различий в частотах аллелей или генотипов не наблюдалось для полиморфизмов ICAM-1, E-селектина и PECAM-1 между пациентами с язвенным колитом, пациентами с болезнью Крона и контролем [25]. Приводим схему семейства молекул клеточной адгезии

Классификация:

- Адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов:
 - Молекула межклеточной адгезии (ICAM-1)
 - Молекула клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1)
 - молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1 (MAdCAM-1)
- Селектины:
 - Р-селектины (Platelet — тромбоцитарный)
 - Е-селектины (Endothelial- эндотелиальный)
 - L-селектины (Lymphocyte — лимфоцитарный)
 - Интегрины: 24 варианта
- Кадгерины
- Хоминговые рецепторы лейкоцитов

Адгезивные молекулы регулируют миграцию лейкоцитов из кровотока через эндотелий в зону тканевого повреждения, что имеет большое значение в развитии воспаления. На рис. 3 представлен процесс взаимодействия членов семейства молекул клеточной адгезии между собой. Этот процесс является многоэтапным и включает в себя роллинг (прокатывание) лейкоцитов по поверхности эндотелия с участием L-, Е- и Р-селектинов (первый этап); более тесный контакт клеток при участии интегринов (второй этап); прочную адгезию на эндотелии с вовлечением интегринов и молекул семейства иммуноглобулинов (третий этап) и перемещение (трансмиграцию) лейкоцитов с помощью иммуноглобулинов (PECAM-1 и другие) через межклеточные соединения эндотелиальных клеток сосудов в ткани, очаги воспаления (четвертый этап) [26–28]. Подавление миграции лейкоцитов в воспаленные ткани кишечника посредством блокирования моноклональными антителами иммуноглобулина IgG1, которые селективно связываются с α4β7-интегрином, является одним из эффективных приемов терапии язвенного колита (см. рисунок 3 на цв. вклейке) [29].

Важным звеном формирования язвенного колита является изменение иммунологической реактивности. Изучение роли иммунных механизмов является необходимым для понимания

таких звеньев патогенеза ЯК, как ограничение воспаления, препятствующее его дальнейшему распространению на проксимальные отделы толстой кишки [30, 31].

Определено место иммуномодуляторов в терапии ЯК, как препаратов, влияющих на поддержание ремиссии заболевания. Однако основная масса этих исследований язвенного колита проводилась без учета разных клинических форм заболевания (легкой, средней и тяжелой). В тех исследованиях, где иммунитет при ЯК изучался в зависимости от его клинической формы, получены противоречивые результаты.

В этой связи были предприняты исследования иммунного статуса у больных язвенным колитом, из них 39,2 % больных (n=31) наблюдались с тяжелым 18,98 % (n=15), с осложненным 20,2 % (n=16) течением язвенного колита, остальные 60,8 % — со среднетяжелым течением.

При анализе полученных данных установлено, что у больных с различной степенью активности исследованные иммунологические критерии зависели от выраженности язвенного колита (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наиболее выраженные изменения отмечались у иммуноглобулинов М, вероятно, за счет острого воспаления, уровень интерлейкина-6 практически не изменялся (изменения зарегистрированы только в одном случае у больного с фульминантным началом язвенного колита, сопровождающегося сильным кровотечением и в 2-х случаях при тяжелой атаке язвенного колита, которая сопровождалась высокой активностью язвенного колита). Показатель TNFβ существенно отклонялся от нормы при тяжёлом и особенно при осложнённом течении язвенного колита. При этом в зависимости от характера осложнений (кровотечение, перфорация, токсическая дилатация толстой кишки) иммунологические критерии имели тенденцию к росту в различной степени. При кровопотерях они были минимальны, при перфорации толстой кишки — максимальны. Минимальный уровень IgM составил 68,6 г/л, максимальный — 141 г/л. При этом уровень sICAM-1 колебался между 13,4 нг/мл и 69,3 нг/мл (Mcp = 26,74±11,06 нг/мл), пределы для sICAM-2 соответствовали следующим параметрам: Mmin = 8,1 нг/мл, Mmax = 29 нг/мл (Mcp = 17,05±5,85 нг/мл); пределы sICAM-3 были ограничены значениями Mmin = 4,4 нг/мл, Mmax = 42,3 нг/мл (Mcp = 19,42±11,42 нг/мл).

Нутритивная поддержка больных язвенным колитом

В последние годы особое значение, наряду с применением традиционных медикаментозных препаратов (5-АСК, кортикостероиды, иммунодепрессанты), уделяется нутритивной поддержке направленного действия как в структуре лечения язвенного колита и болезни Крона, так и последствий их хирургической реабилитации на фоне возникающих рецидивов [32].

В РФ в утверждённые стандарты оказания специализированной медицинской помощи введены смеси для парентерального питания, смеси для энтерального питания и смеси белковые композиции при болезни Крона (приказ МЗ и социального развития РФ от 8 июня 2007 г. № 409) и при язвенном колите (приказ МЗ и социального развития РФ от 8 июня 2007 г. № 406). Однако, тактика их применения до настоящего момента не была уточнена. Тем не менее, рациональная тактика применения этих составов, разработанная на основании многочисленных научно-практических исследований, позволяет снизить смертность и длительность пребывания в стационаре и палате интенсивной терапии, в частности.

Задачи, которые необходимо решить специалисту, проводящего нутритивную коррекцию, весьма сложны и многообразны:

- диагностические задачи (диагностика гиперкатаболизма, степени тяжести состояния пациента, степени нарушения параметров гомеостаза, степени нарушений функций органов, лимитирующих алиментационное лечение, степень выраженности характера нозологии),
- тактические (выбрать оптимальные составы, препараты для коррекции метаболизма, определить необходимые дозировки нутритивного лечения, найти оптимальные пути введения сред),
- экспертные (оценить эффективность лечебного воздействия нутритивной терапии нарушений гомеостаза) [32].

Основные направления нутритивной поддержки

- Повышение калорического и пластического обеспечения организма в условиях гиперкатаболизма, гиперметаболизма;
- Увеличение темпа всасывания отдельных ингредиентов смесей за счет повышения их парциальной концентрации;
- Коррекция водно-электролитного дисбаланса и кислотно-основного равновесия
- Терапия синдрома кишечной недостаточности, в том числе, микробиоты
- Восстановление белково-синтетической функции печени и выделительной функции почек
- Удаление из просвета пищеварительного тракта пищевых антигенов, которые могут способствовать поддержанию воспаления
- В составе смесей для энтерального питания отсутствуют вызывающие диарею лактоза и глютен.

Стандарт нутритивной поддержки при воспалительных заболеваниях кишечника неизвестной этиологии.

Помимо синдромологической коррекции, опирающейся на метаболический диагноз, нутритивную поддержку при ВЗК и, в том числе, язвенного колита, следует проводить и с учётом тяжести протекания данного заболевания, его отдельных нозологических форм.

Особенности нутритивной поддержки при ЯК, когда энтеральный и сипинговый пути нутритивной поддержки весьма ограничены возможностями кишки (выраженностью синдромов мальабсорбции и мальнутриции), тактику алиментационной коррекции уточняют в соответствии с клинической и эндоскопической активностью НЯК (по индексам D. Rachmilewitz или Truelove), обеспечивая дополнительную нутритивную терапию парентеральным путём.

В начальных стадиях ЯК отмечается преобладание экссудативно-геморрагического воспаления, а в более поздних — деструктивно-язвенного процесса, захватывающего слизистый, подслизистый, а иногда и мышечный слои. Интенсивность поражения в разных отделах кишки не всегда одинакова. Однако, воспалительный процесс носит непрерывный диффузный характер с переходом изменённой кишки в нормальную слизистую оболочку без четкой границы, и никогда не носит сегментарного характера. Морфологические изменения весьма типичны и коррелируют со степенью выраженности синдрома нарушенного всасывания. В связи с этим, для определения возможностей нутритивной терапии энтеральным или сипинговым путём, целесообразно опираться на схемы оценки активности язвенного колита, включающие клинико-лабораторные и морфологические показатели и индексы эндоскопической активности.

Предпринято изучение клинко-лабораторных параллелей развития нутритивной недостаточности и иммунологических сдвигов и выработка на основании коррелятивного анализа новых критериев оценки нутритивной поддержки и создание модифицированной схемы нутритивной коррекции (табл. 2).

Таким образом, учитывая, что язвенный колит осложнённого течения сопровождался достаточно достоверным изменением нутритивных параметров, коррелирующих с иммунными сдвигами, в схему оценки нутритивного статуса были введены соответствующие иммунологические критерии. При анализе выявлено, что наиболее информативными иммунными критериями, характеризующими активность язвенного колита и сопутствующую ему нутритивную недостаточность, явились: С-реактивный белок, IgM и молекула адгезии sICAM-1. В связи с этим в дальнейшем для оценки эффективности нутритивной поддержки помимо АВД использовали эти критерии.

Отмечено, что при высокой активности язвенного колита повышается уровень С-реактивного белка, величина которого коррелирует с другими иммунологическими параметрами (концентрацией IgG, IgM, IgA, растворимых молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкина-6 и TFR-β в сыворотке крови), а также

Параметры алиментационно-волемического диагноза	Степень активности язвенного колита (по D. Rachmilewitz)	Иммунный статус
Лёгкая степень нутриционной недостаточности: альбумин в норме, функциональный резерв печени сохранён, (АСТ, АЛТ, ГГТП в пределах нормы), трофологическая недостаточность 1 степени	Минимальная активность	Незначительные сдвиги (тенденция) (IgG, М, А), имеется тенденция к повышению уровня молекул адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкин-6- без изменений.
	Умеренная активность	-
	Высокая активность	Незначительные сдвиги (IgG, М, А), имеется тенденция к повышению уровня молекул адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкин-6 — без изменений
Умеренная степень нутриционной недостаточности: белково — энергетическая недостаточность; дисфункция поджелудочной железы и билиарной системы. Сдвиги синтетической функции печени без выраженных дезинтоксикационных нарушений органа, функция почек сохранена, трофологическая недостаточность 1–2 ст.	Минимальная активность	—
	Умеренная активность	Статистически значимые сдвиги (IgG, М, А), имеется тенденция к повышению уровня молекул адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкин-6 — без изменений
	Высокая активность	—
Тяжёлая степень нутриционной недостаточности: выраженная белково- энергетическая недостаточность; сниженный функциональный резерв органов, лимитирующих усвоение нутриентов: дисфункция поджелудочной железы и билиарной системы, снижение выделительной функции почек, сниженные возможности сердечно-сосудистого русла, III степень волемических и электролитных нарушений, критические дефициты белка, альбумина как критерии синтетической функции печени, снижение дезинтоксикационного резерва, трофологическая недостаточность 3 степени	Минимальная активность	Статистически значимые сдвиги ($p < 0,05$) (IgG, М, А), имеется тенденция к понижению уровня молекул адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкин-6-имеет тенденцию к повышению.
	Умеренная активность	—
	Высокая активность	Статистически значимые сдвиги ($p < 0,001$) (IgG, М, А), имеется тенденция к понижению уровня молекул адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкин-6- имеет тенденцию к повышению.

Таблица 2

Взаимозависимость выраженности (активности) ЯК, нутриционной недостаточности и иммунного статуса

с выраженностью нутриционной недостаточности. Концентрация в крови С — реактивного белка при

острой фазе воспалительных изменений язвенного колита увеличивается в 10–100 раз.

Моторная активность кишечника при язвенном колите

Исследование моторной функции толстой кишки при язвенном колите проведено методом электромиографии. Электромиография — регистрация моторной функции желудочно-кишечного тракта, позволяющая определить дискинезии тонкой и толстой кишок [33, 34].

Обследованы 54 больных ЯК в возрасте от 15 до 69 лет (средний возраст $35,5 \pm 10,4$ лет). ЯК у исследуемых больных протекал с диареей, частота стула в среднем составляла 2–3 р/сутки и более со слизью (1 группа) и более 3 р/сутки со слизью и кровью (2 группа). Моторную функцию нисходящей

ободочной и сигмовидной кишки регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса Сопап-М с погрешностью измерения $\pm 5\%$. Проводили компьютерную обработку результатов. На рис. 4 представлена электромиограмма нисходящего отдела ободочной кишки и сигмовидной кишки до лечения язвенного колита тяжелой степени.

Из рис. 4 следует, что в исследованных отделах толстой кишки язвенный колит сопровождается гипермоторной дискинезией со спастическим компонентом, наиболее выраженным в сигмовидной кишке.

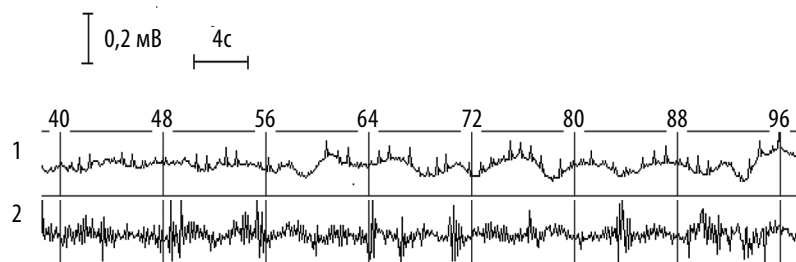
Морфологическое исследование

Все данные о степени выраженности ЯК при выявленном наличии нутритивных расстройств были верифицированы с помощью морфологических методов. Язвенный колит не имеет собственных специфических патоморфологических отличий от

других заболеваний желудочно-кишечного тракта, но имеет ряд особенностей, и в целом по общей морфологической картине можно судить о том, какую этиологию имеет колит — аутоиммунную или инфекционную —, по ряду признаков можно

Рисунок 4.

Электромиограмма нисходящего отдела ободочной кишки (1) и сигмовидной кишки (2) до лечения язвенного колита тяжелой степени.



отличить также имеющееся хроническое воспаление или острое. Биопсийный материал исследован в лаборатории патоморфологии МКНЦ.

В слизистой оболочке толстой кишки выявлялись уплощенный поверхностный эпителий, снижение количества бокаловидных клеток. В некоторых случаях (в 1,5–2,0 раза чаще при осложнённом язвенном колите) выявляли микроабсцессы в криптах, отек собственной пластинки).

На менее активных и ранних стадиях ЯК обнаруживались кровоизлияния и сосудистые стазы, инфильтрации лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. При этом в случаях хронического язвенного колита был выявлен фиброз и деформация крипт и у нескольких больных — атрофия крипт. На ранних стадиях язвенного колита были обнаружены преимущественно эозинофильная инфильтрация, дистрофия крипт и кровоизлияния. В ряде случаев встретился фульминантный ЯК. В последнем случае, как правило, возникало осложнённое течение ЯК (рис. 5 на цветной вклейке).

В острой стадии язвенного колита отмечаются экссудативный отек и полнокровие слизистой оболочки с утолщением и сглаженностью складок. По мере развития процесса или перехода его в хронический нарастает деструкция слизистой оболочки и образуются изъязвления, проникающие лишь до подслизистого или, реже, до мышечного слоя. Для хронического язвенного колита характерно

наличие псевдополипов (воспалительных полипов). Они представляют собой островки слизистой оболочки, сохранившейся при её разрушении, или же конгломерат, образовавшийся вследствие избыточной регенерации железистого эпителия.

При тяжелом хроническом течении заболевания кишка укорочена, просвет её сужен, отсутствуют гаустры. Мышечная оболочка обычно не вовлекается в воспалительный процесс. Структуры для язвенного колита нехарактерны. При язвенном колите могут поражаться любые отделы толстой кишки, однако прямая кишка всегда вовлечена в патологический процесс, который имеет диффузный непрерывный характер. Интенсивность воспаления в разных сегментах может быть различной; изменения постепенно переходят в нормальную слизистую оболочку, без четкой границы.

При гистологическом исследовании в фазе обострения язвенного колита в слизистой оболочке отмечаются расширение капилляров и геморрагии, образование язв в результате некроза эпителия и формирование крипт-абсцессов. Наблюдается уменьшение количества бокаловидных клеток, инфильтрация lamina propria лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами. В подслизистом слое изменения выражены незначительно, за исключением случаев проникновения язвы в подслизистую основу.

Виды недостаточности питания при язвенном колите

- Потеря массы тела наблюдается более чем у половины пациентов,
- гипоальбуминемия встречается в 25–50 % случаев,
- анемия у 66 % больных
- лечение пациентов молодого возраста осложняется еще и тем, что энергия и нутриенты необходимы не только для функционирования организма, но и для роста и развития.
- легкая катаболическая реакция — потери азота не более 6 г/сут
- катаболизм средней степени — потери азота 6–12 г/сут
- тяжелая катаболическая реакция — потери азота более 12 г/сут
- уровень метаболизма — определение тощей массы тела (ТМТ)
- $TMT = 0,29 \times \text{ФЭК} + 7,39$, где ФЭК — фактическая экскреция креатинина

Признаки недостаточности питания

- гипопроteinемия менее 60 г/л
- гипоальбуминемия менее 30 г/л
- лимфопения менее 1200 в 1 мм³
- гемоглобин менее 110 г/л
- потеря массы тела за последние три месяца до 3 кг — незначительная и более 3 кг — значительная
- выраженность синдрома гиперметаболизма — гиперкатаболизма на основе потери азота

Кроме того, обнаружена связь между выраженностью нутритивных изменений (в том числе, по критериям иммунного статуса) и процентом осложнений, а также их типом (рис. 6).

Учитывая полученные данные при выборе программ нутритивной поддержки использовали составы, подобранные в зависимости от выраженности иммунных нарушений. Как правило, при осложнённом и выраженном течении язвенного

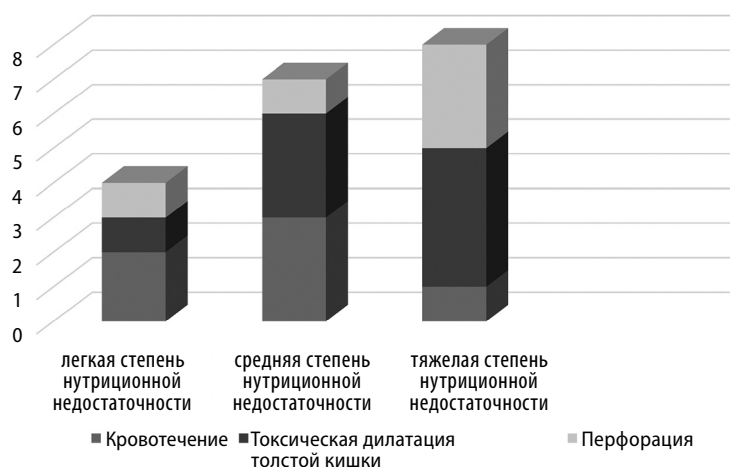


Рисунок 6.
Взаимозависимость нутритивных изменений (в том числе, по критериям иммунного статуса), типом и процентом осложнений ЯК.

колита это были среды иммуносупрессивного действия. Использование составов иммунонейтрального и иммуносупрессивного действия

положительно влияло на динамику нутритивного статуса, о чём излагается ниже.

Легкая степень тяжести язвенного колита и нутритивная коррекция

1 ст. Синдром нарушенного всасывания (СНВ) с индексом активности Мейо 1–4

ЕЮ–1ст. по Гебсу,

Метаболические изменения слабо или умеренно выражены
Диета.

Сипинг сбалансированными составами предпочтительно с иммуномодулирующим эффектом (нутриенимун, фортимель, др.)

Коррекция водно-электролитных изменений, витаминотерапия, регуляторы цикла Кребса (янтавит, цитофлавин)

Средняя степень тяжести язвенного колита и нутритивная коррекция

2–3 ст. СНВ с индексом активности Мейо 5–12

ЕЮ 2–3 ст. по Гебсу,

Метаболические нарушения значительно выражены при угнетенной функции 1–2-х лимитирующих органов

Диета.

Сипинг: нутрихим-2 + мукофальк + ферменты.

Парентерально (преимущественно в периферическую вену) коллоиды: кристаллоиды = 1:4–1:3, АМК: У: Л = 3:2:1

Препараты направленной коррекции: гепатотропные, кардиотропные, нефротропные

Коррекция водно-электролитных нарушений, витаминотерапия, регуляторы цикла Кребса (янтавит, цитофлавин).

Анаболические препараты (ретаболил).

Желательна коррекция микробиоценоза

Тяжелая степень тяжести язвенного колита и нутритивная коррекция

3 ст. СНВ с индексом активности Мейо > 12

ЕЮ 4–5 ст. по Гебсу,

Метаболические нарушения ярко выражены с резким угнетением функций трех и более лимитирующих органов

Зондовая алиментационно-стимулирующая терапия.

Парентеральная нутритивная коррекция в центральной вену

Соотношение коллоиды: кристаллоиды составляет 1:2. Соотношение аминокислоты:

- углеводы: липиды составляет 3:2:1 под прикрытием препаратов направленного

- действия (корректоров функции печени, почек, сердца).

По показаниям — расширенное трансфузионное пособие (эритроцитная масса), форсированный диурез (возможна экстракорпоральная детоксикация), возможно применение препарата кабивен

Коррекция водно-электролитных нарушений, витаминотерапия, регулятор цикла Кребса (янтавит, цитофлавин).

Анаболические препараты (ретаболил).

Обязательна коррекция микробиоценоза

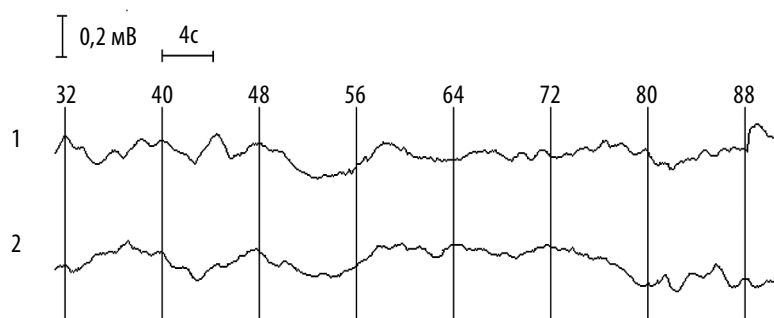
Выбор смесей для энтерального питания

Для нутритивной поддержки пациентов с язвенным колитом — лучшие смеси для ЭП «Клинутрен», «Нутризон», «Нутрикомп стандарт», «Нутриэн стандарт», «MD мил Клинипит» и другие.

- В комплексной терапии нутритивной недостаточности при язвенном колите применяют полуэлементную смесь «Пептамен»
- Смесь «Нутрикомп Файбер», содержащая в своем составе пищевые волокна, позволяет корректировать дисбиотические изменения, которые

Рисунок 7.

Электромиограмма нисходящего отдела ободочной кишки (1) и сигмовидной кишки (2) после лечения язвенного колита



всегда имеют место при язвенном колите [Костюченко Л. Н., 2013].

Выбор базовой терапии язвенного колита и коррекции нутритивного статуса позволяет снизить активность процесса, тяжесть его течения и улучшить моторную функцию кишки (рис. 7).

Из рис. 7 следует, что одновременное применение базовой терапии и нутритивной коррекции язвенного колита снижает спастический компонент ЭМГ

и в значительной степени уменьшает медленноволновой, что позволяет вывести больного в клиническую ремиссию.

Нарушение трофологического статуса, выраженность катаболической направленности в различных группах больных ЯК и метаболических нарушений (белкового, липидного и углеводного обменов) позволяет дифференцированно подходить к выбору энтерального питания.

Выводы

Учитывая, что язвенный колит в последние годы чаще сопровождается упорным течением, в ряде случаев осложнённым, возникли новые тенденции в диагностике и прогнозировании его осложнённого течения. Исследованы нутритивная недостаточность и её роль в развитии метаболических осложнений и их коррекции при ЯК. При этом изменение нутритивных параметров коррелирует с иммунными сдвигами. Наиболее информативными иммунными критериями, характеризующими активность язвенного колита и сопутствующую ему нутритивную недостаточность, являются: СРБ, IgM и молекула адгезии sICAM-1. Отмечено, что при высокой активности язвенного колита повышается уровень С-реактивного белка, величина которого коррелирует с другими иммунологическими параметрами (концентрацией IgG, IgM, IgA,

молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкина-6 и TFR-β в сыворотке крови), а также с выраженностью нутриционной недостаточности. Перспективным в плане прогнозирования осложнённого течения ЯК является исследование генов, ассоциированных с данным заболеванием. Для предоперационной подготовки пациентов с торпидным ЯК целесообразно использовать нутриционную поддержку, программу которой необходимо рассчитывать с учётом иммунологических, нутриционных, генетических параметров и оценки функционального резерва органов, лимитирующих усвоение (кишечника — по данным анализа микробиоты и электромиограмм, морфологии и цитрулина; печени — по альбумину, АСТ, АЛТ, ферментам свёртывающей системы; почек — по креатининовому индексу).

Литература

1. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K. et al. Europ Soc Pathol; Europ Crohn's Colitis Org (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Nov;7(10):827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001
2. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. — М.: Миклош, 2008. — 399 с.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;1:48–89. 2015;1:48–89
4. Sarlos P, Kovesdi E, Magyari L, Banfai Z, Szabo A, Javorhazy A, Melegh B. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Aug 15;5(3):304–21. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.304.
5. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Мед иммунол. 2003; 5(1–2):11–28. 2003; 5(1–2):11–28.
6. Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М., Краснова Т.Н., Некрасова Т.П., Мухин Н.А., Ткачук В.А. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С // РЖГТК. 2007;2:50–56. PubMed PMID: 17338374.
7. Roussomoustakaki M. et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 1997; 112 (6):1845–1853. PubMed PMID:9178675.

8. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; ред- кол.: Ю.Х. Мараховский [и др.]. Минск, 2008. — 216 с.
9. Макейкина М.А., Ливзан М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практич медиц.* 2012; 9 (65):133–136. PubMed PMID: 24933943.
10. Farrell R.J., Peppercorn M. A. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 2002;359:331–40. DOI:10.1016/S 0140–6736(02)07499–8
11. Сатырова Т.В., Михайлова Е.И. Язвенный колит: современный взгляд на этиологию и патогенез (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии.* 2010; (2 (24):7–11. 2010; (2 (24):7–11.
12. Омаров Т.Р., Омарова Л.А. Неспецифический язвенный колит и влияние кандидоза на иммунный статус. *Клин мед Казахстана.* 2014;4(34):54–57. 2014;4(34):54–57.
13. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н. и др. Маркеры активации на Т-хелперах и цитотоксических лимфоцитах на различных стадиях хронического вирусного гепатита С. *Вестник РАМН.* 2007; 17(1):65–71. 2007; 17(1):65–71.
14. Лебедева Т.Н. Иммуитет при кандидозе. *Пробл мед микол.* 2004; 6(4):8–16. 2004; 6(4):8–16.
15. Бурова С.А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта. *Леч врач.* 2005;6:52–66. 2005;6:52–66.
16. Шентулин А.А. Как изменились подходы к лекарственной терапии язвенного колита за последние 30 лет. *Клин Мед* 2015;93(8):50–4. PubMed PMID: 26669032.
17. Friedman S. Inflammatory Bowel Disease. In: Harrison's Internal Medicine / S. Friedman // McGraw-Hill Access Medicine. — 2006. — The McGraw-Hill Companies. Available at: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=90323>.
18. Михайлова Е.И. Актуальные вопросы этиологии, патогенеза и диагностики воспалительных и онкологических заболеваний кишечника: монография / Е.И. Михайлова. — Гомель, ГГМУ, 2009. — 182 с.
19. Balding J, Livingstone WJ, Conroy J., et al. Inflammatory bowel disease: the role of inflammatory cytokine gene polymorphisms. *Mediators Inflamm.* 2004 Jun;13(3):181–7. PubMed PMID: 15223609; PubMed Central PMCID: PMC1781555.
20. van Assche G., Rutgeerts P. Antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002; 8: 291–300. PubMed PMID: 12131614.
21. Mac Donald T. T., Monteleone G. Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: S.R. Targan, F. Shanahan, L.C. Karp (eds.). *Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice.* Chichester: Wiley Blackwell. 2010. P. 82–91. 2010. P. 82–91.
22. Баранов А. А., Потапов А. С., Цимбалова Е. Г. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вестн. РАМН.* 2011; 6: 36–41. PubMed PMID: 21786603.
23. Salmi M, Granfors K, MacDermott R, Jalkanen S. Aberrant binding of lamina propria lymphocytes to vascular endothelium in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 1994;106:596–605. PubMed PMID: 8119529.
24. Nakamura S, Ohtani H, Watanabe Y, Fukushima K, Matsumoto T, Kitano A, Kobayashi K, Nagura H. In situ expression of the cell adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Evidence of immunologic activation of vascular endothelial cells. *Lab Invest.* 1993;69:77–85. PubMed PMID: 7687311.
25. Khazen D, Jendoubi-Ayed S, Aleya WB. et al. Polymorphism in ICAM-1, PECAM-1, E-selectin, and L-selectin genes in Tunisian patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:167–175. doi: 10.1097/MEG.0b013e32830e6fc8.
26. Ашкинази В.И., Маянская И.В., Толкачёва Н.И. и др. Молекулы адгезии при деструктивно- воспалительном процессе в кишечнике у детей с язвенным колитом. *Вопр совр педиатр.* 2013;12(4):52–56. 2013;12(4):52–56.
27. von Andrian U. H., & Mackay C. R. T-cell function and migration — two sides of the same coin. *New England J Med* 2000; 343(14):1020–1034. DOI:10.1056/NEJM200010053431407
28. Abbas et al. *Basic Immunology. Functions and Disorders of the Immune System* (4th Ed) Elsevier, Philadelphia, 2012.
29. Халиф И.Л., Шапина М.В. Эффективность ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(6):92–100. 2016; 26(6):92–100.
30. Щербаков И.Г. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных, вирусно-кишечных инфекциях и хронических колитах. Автореф... дис докт мед наук. Москва, 1996.
31. Шифрин О.С. Современные подходы к лечению больных неспецифическим язвенным колитом. *Consil med.* 2002; 24–29. 2002; 24–29.
32. Костюченко Л.Н. Нутрициология в гастроэнтерологии: рук. Для врачей. М.: ООО «МК», 2013. — 432 с
33. Лычкова А.Э., Пузилов А.М. Моторика желудочно-кишечного тракта при постгастрорезекционном синдроме *Экспер клин гастроэнтерол.* 2015; (8): 25–29. PubMed PMID: 27017739.
34. Лычкова А.Э. Координация миоэлектрической активности тонкой и толстой кишки. *Экспер клин гастроэнтерол.* 2012;3:59–61. PMID:22830225

Язвенный колит: современный взгляд на некоторые проблемы (стр. 4–13)

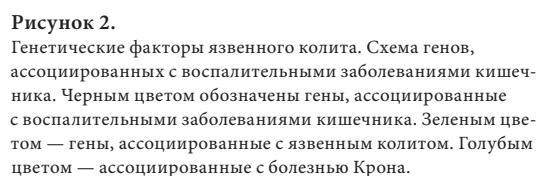


Рисунок 3.
Механизм взаимодействия членов семейства молекул клеточной адгезии между собой.

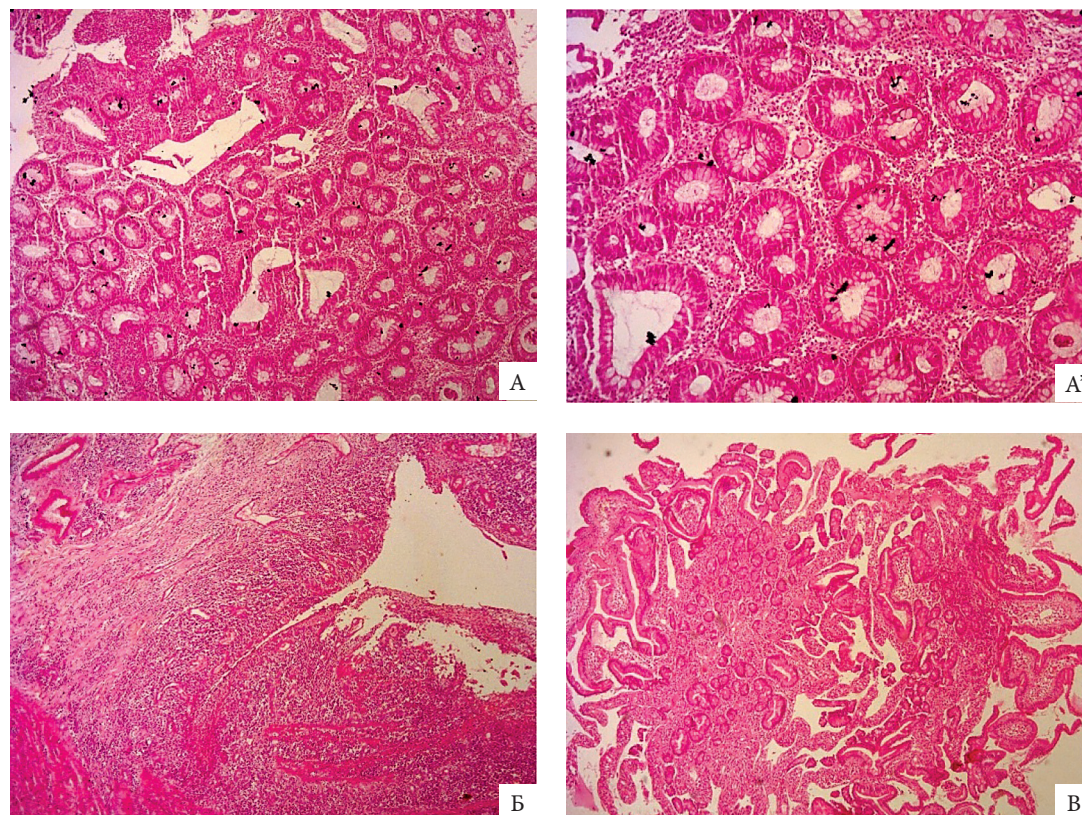


Рисунок 5.

