

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-19-23

Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона

Бабаева Г.Г.¹, Бабаев З.М.²

¹ Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А. Алиева, кафедра Терапии (с курсом физиотерапии), Баку AZ1012, Азербайджан

² Национальный Центр Онкологии, отделение инвазивной диагностики и лечения, Баку AZ1122, Азербайджан

New approach to the estimation of a clinical flow in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

G. H. Babayeva¹, Z. M. Babayev²

¹ Azerbaijan State Advanced Training Institute for doctors named after A. ALIYEV, Baku AZ1012, Azerbaijan

² National Center of Oncology, department of invasive diagnostics and treatments, Baku AZ1122, Azerbaijan

Для цитирования: Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 19–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-19-23

For citation: Babayeva G. H., Babayev Z. M. New approach to the estimation of a clinical flow in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 19–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-19-23

Бабаева Гюлюстан Гамид гызы, кафедра Терапии (с курсом физиотерапии), доктор философии по медицине, доцент, Баку, Азербайджан

Бабаев Зейнал Мамед оглы, отделение инвазивной диагностики и лечения, врач, к.м.н., Баку, Азербайджан

Gulustan Hameed Babayeva, Department of Therapy (with course of physiotherapy), Associate Professor, PhD;

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5805-3741>

Zeynal Mammed Babayev, department of invasive diagnostics and treatments, doctor, PhD

✉ **Corresponding author:**

Бабаева

Гюлюстан Гамид гызы

Gulustan Hameed Babayeva

doctorabu@mail.ru

Резюме

Цель исследования: создание системы мониторинга за состоянием больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Материал и методы. В период с августа 2015 года по декабрь 2018 года на клинической базе кафедры терапии АЗГИУВ, отделения инвазивной диагностики и лечения Национального Центра Онкологии, медицинского центра «Memorial Klinika» обследовано 246 больных с ВЗК. У всех обследуемых определяли содержание гомоцистеина, высокочувствительного С-реактивного белка (в/ч-СРБ), витамина D и уровень тромбоцитов в крови, альбумин в моче, кальпротектин в кале. Больным при необходимости проводились повторные исследования (всего 426).

Результаты исследования: в общей группе больных ВЗК из проведенных 426 исследований в 369(86,6%) случаях отмечалось повышенное содержание в крови гомоцистеина, в 405 (95,0%) — уровня в/ч СРБ, в 322 (75,5%) — тромбоцитоз, в 411 (96,4%) — снижение содержания витамина D, в 308 (72,3%) обнаружен альбумин в моче, а в 411 (96,4%) — выявлено повышенное содержание кальпротектина в кале. При раздельном анализе выявления каждого из данных показателей в группах ЯК и БК какой-либо разницы выявлено не было ($p > 0.05$). Была выявлена корреляция некоторых показателей эндотелиальной дисфункции и степени тяжести клинического течения у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Предложенный новый подход оценки клинического состояния больных с ВЗК позволяет при установленном диагнозе не прибегать к повторным дорогостоящим исследованиям и получать в режиме реального времени результаты, дающие возможность оценить тяжесть состояния больного.

Исследованы наиболее доступные как в практическом (доступность /наличие в лабораторной сети), так и в экономическом плане исследования показателей эндотелиальной дисфункции. Этими показателями стали: гомоцистеин, тромбоциты, высокочувствительный СРБ, витамин D в крови, кальпротектин в кале и микроальбумин в моче.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, эндотелиальная дисфункция, степень тяжести

Summary

Aim: to create a system for monitoring the condition of patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Subjects and methods: In the period from August 2015 to December 2018, 246 patients with IBD were examined at the clinical base of the Department of Therapy Azerbaijan State Advanced Training Institute for doctors named after A.ALIYEV, the Department of Invasive Diagnostics and Treatment of the National Center of Oncology, Memorial Klinika Medical Center. The content of homocysteine, highly sensitive C-reactive protein (h/s CRP), vitamin D and the level of platelets in the blood, albumin in the urine, and calprotectin in the feces were determined in all subjects. Patients were retested if necessary (426 in total).

Results: In the general group of patients with IBD, of the 426 studies conducted in 369 (86.6%) cases, there was an increased content of homocysteine in the blood, in 405 (95.0%) — the level of h/s CRP, in 322 (75.5%) — thrombocytosis, in 411 (96.4%) — a decrease in the content of vitamin D, in 308 (72.3%) albumin was detected in the urine, and in 411 (96.4%) — an increased content of calprotectin was detected in the feces. When analyzing the identification of each of these indicators separately in the UC and CD groups, no difference was found ($p > 0.05$). A correlation was found between some indicators of endothelial dysfunction and the severity of the clinical course in patients with inflammatory bowel diseases.

The proposed new approach to assessing the clinical status of patients with IBD, with the established diagnosis, does not resort to repeated costly studies and obtain real-time results that make it possible to assess the severity of the patient's condition.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, endothelial dysfunction, severity

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются актуальной проблемой современной медицины. По данным ВОЗ заболеваемость ВЗК растёт во всем мире. Несмотря на высокий уровень здравоохранения, только в США – 1,5, а в Европейском Союзе – 2 млн больных [1]. Ситуация усугубляется тем, что этиология ВЗК остается неизвестной, а патогенез изучен не до конца. При этом известно, что ЯК развивается как иммунная реакция слизистой толстой кишки, а БК – как аутоиммунное поражение всего пищеварительного тракта.

Диагноз заболеваний устанавливается на основании общепринятых критериев в соответствии с рекомендациями European Crohn's and Colitis

Organisation (ECCO) [2,3]. Степень тяжести клинического течения заболевания оценивается в соответствии с индексами Truelove-Witts Index (TW) и Мейо в случае ЯК и Crohn's Disease Activity Index (CDAI) при болезни Крона.

В то же время, лабораторная диагностика, основанная, в основном, на учете всего лишь двух параметров (С-реактивного белка и кальпротектина), на наш взгляд, нуждается в расширении и модернизации.

С учетом этого, нами предпринята попытка создания системы оценки состояния больного на основании иных лабораторных исследований.

Цель исследования: создание системы мониторинга за состоянием больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Материал и методы

В период с августа 2015 года по декабрь 2018 года на клинической базе кафедры терапии АзГИУВ, отделения инвазивной диагностики и лечения Национального Центра Онкологии, медицинского центра «Memorial Klinika» обследовано 246 больных с ВЗК. Из данного контингента 44 человек отказались от участия в исследовании, а 19 человек были исключены из-за коморбидных состояний (6-с артериальной гипертензией, 2-с хронической почечной недостаточностью, 11 – из-за перенесенных хирургических вмешательств).

Для исследования были отобраны 183 пациента, у которых не было жалоб и анамнестических указаний на церебро-, кардио- и нефроваскулярную патологию. Диагноз заболевания устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с рекомендациями ECCO. Степень тяжести заболевания оценивалась по критериям CDAI и TW.

Возраст пациентов от 17 до 60 лет ($42,3 \pm 2,7$). По половой принадлежности: 81 женщина и 102

мужчин. Срок заболевания до обращения к врачу-специалисту – $1,2-9,4$ лет ($3,4 \pm 1,1$). 167 пациента обследованы амбулаторно, а 16 находились на стационарном лечении. Из числа больных 104 (56,8%) страдали болезнью Крона (БК) и 79 (43,1%) язвенным колитом (ЯК). Больные находились на динамическом наблюдении от 9 до 36 месяцев ($14,2 \pm 3,8$).

С целью верификации полученных результатов в исследование были включены 20 больных с диагнозом «синдром раздраженного кишечника» (контрольная группа 1 (K1)) и 20 человек, не предъявляющих каких-либо жалоб (контрольная группа 2 (K2)). Контрольные группы были сопоставимы с основной по гендерно-возрастному признакам.

У всех обследуемых определяли содержание гомоцистеина, высокочувствительный С-реактивный белок (в/ч-СРБ), витамина D и уровень тромбодитов в крови, альбумин в моче, кальпротектин в кале. Больным при необходимости проводились повторные исследования (всего 426).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные при исследовании основной группы больных представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в общей группе больных ВЗК из проведенных 426 исследований в 369 (86,6%) случаях отмечалось повышенное содержание в крови гомоцистеина, в 405 (95,0%) – уровня в/ч СРБ, в 322 (75,5%) – тромбоцитоз, в 411 (96,4%) – снижение содержания витамина D,

в 308 (72,3%) обнаружен альбумин в моче, а в 411 (96,4%) – выявлено повышенное содержание кальпротектина в кале. При раздельном анализе выявления каждого из данных показателей в группах ЯК и БК какой-либо разницы выявлено не было ($p > 0,05$). Также не было выявлено разницы при анализе результатов по половому принципу ($p > 0,05$).

Число исследований	БК (n=218)	ЯК (n=208)	Всего (n=426)
показатель			
Гомоцистеин:	191 (87,6%)	178 (85,5%)	369 (86,6%)
до 15 $\mu\text{mol/L}$	99 (51,8%)	101 (56,7%)	200 (54,2%)
15–20 $\mu\text{mol/L}$	62 (32,4%)	54 (30,3%)	116 (31,4%)
Более 20 $\mu\text{mol/L}$	30 (15,7%)	23 (12,9%)	53 (14,3%)
Высокочувствительный СРБ:	201 (92,2%)	204 (98,0%)	405 (95,0%)
до 10 mg/L	139 (69,1%)	122 (59,8%)	261 (64,4%)
10–20 mg/L	36 (17,9%)	43 (21,0%)	79 (19,5%)
Более 20 mg/L	26 (12,9%)	39 (19,1%)	65 (16,0%)
Альбуминурия:	161 (80,0%)	147 (70,6%)	308 (72,3%)
Микроальбуминурия (до 30 mg/L)	129 (80,1%)	147 (89,1%)	260 (84,4%)
Макроальбуминурия (более 30 mg/L)	32 (19,8%)	16 (10,8%)	48 (15,5%)
Витамин D:	211 (96,7%)	200 (96,1%)	411 (96,4%)
30–20 ng/mL	31 (14,6%)	44 (22,0%)	75 (18,2%)
20–10 ng/mL	147 (69,6%)	103 (51,5%)	250 (60,8%)
менее 10 ng/mL	33 (15,6%)	53 (26,5%)	86 (20,9%)
Тромбоциты:	155 (71,1%)	167 (80,2%)	322 (75,5%)
до 440 t/mm^3	68 (43,8%)	97 (58,0%)	165 (51,2%)
от 440 до 480 t/mm^3	55 (35,4%)	55 (32,9%)	110 (34,1%)
более 480 t/mm^3	32 (20,6%)	15 (8,9%)	47 (14,5%)
Кальпротектин:	209 (95,8%)	202 (97,1%)	411 (96,4%)
до 100 $\mu\text{g/g}$	25 (11,9%)	35 (17,3%)	60 (14,5%)
от 100 до 150 $\mu\text{g/g}$	36 (17,2%)	51 (25,2%)	87 (21,1%)
более 150 $\mu\text{g/g}$	148 (72,1%)	116 (57,4%)	264 (64,2%)

Таблица 1

Распределение параметров эндотелиальной дисфункции у больных с язвенным колитом и болезнью Крона

Table 1

Distribution of endothelial dysfunction parameters in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

В контрольной группе K1 в 3 случаях было выявлено повышение гомоцистеина, в 4 – снижение содержания витамина D, в 3 – повышение уровня в/ч СРБ и в 1 – незначительное увеличение кальпротектина. В контрольной группе K2 в 3 случаях выявлено снижение содержания витамина D и в 1 – умеренное повышение гомоцистеина. Статистически достоверной разницы между группами K1 и K2 выявлено не было. В то же время, результаты исследований в обеих контрольных группах достоверно отличались от таковых в основной ($p < 0,01$). Та же тенденция сохранялась при раздельном сравнении контрольных групп с группами больных ЯК и БК ($p < 0,01$).

Нами была проведена компьютерная обработка полученных данных с целью поиска возможной связи между показателями эндотелиальной дисфункции и состоянием больных, определенной в соответствии с рекомендациями ЕССО. Степень выраженности изменений изучаемых показателей эндотелиальной дисфункции оценивалась в процентах от допустимой величины нормы (при повышении показателя – его превышение верхней границы нормы и снижение по сравнению с нижним пределом – при пониженном содержании). Полученные результаты представлены в таблице 2.

В результате установлено, что при наличии выраженности эндотелиальной дисфункции, оцененной

Лаб.тест/степень тяжести	Норма	I степень	II степень	III степень
В/ч СРБ	N	1,3 N	1,5 N	>1,5 N
Гомоцистеин	N	1,3 N	1,5 N	>1,5 N
Тромбоциты	N	1,1 N	1,2 N	>1,2 N
Витамин D	N	0,7 N	0,4 N	<0,4 N
Кальпротектин	N	2 N	3 N	>3 N
Альбумин в моче	N	-	Микро-	Макро-
Баллы	0	1	2	3

Таблица 2

Корреляция некоторых показателей эндотелиальной дисфункции и степени тяжести клинического течения у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Table 2

Correlation of some indicators of endothelial dysfunction and the severity of the clinical course in patients with inflammatory bowel disease

от 4 до 6 баллов у больных с ВЗК отмечается легкое, от 6 до 9 баллов – средняя, а при наличии более 9 баллов – высокая степень тяжести клинического течения болезни. Клинико-эндоскопическая ремиссия соответствовала 3 баллам и менее. Степень корреляции составила 0,863.

Как указывалось выше, на сегодняшний день, для диагностики ВЗК применяются протоколы, в которых учитываются результаты полного клинического, инструментального, лабораторного и патоморфологического обследования больных. При этом, основной упор в инструментальных исследованиях делается на лучевые (КТ, МРТ, УЗИ) методы визуализации и тщательное эндоскопическое обследование с обязательной множественной биопсией не менее 5 участков кишки, а в лабораторной диагностике, помимо рутинных исследований и исключения оппортунистических инфекций, на определении кальпротектина (маркера повреждения слизистой кишечника) в кале и маркера острой фазы воспаления – «С» реактивного белка (СРБ) в крови.

Данный подход при несомненных преимуществах, имеет два существенных недостатка: дороговизна исследования и отдаленность сроков установления диагноза (ожидание результатов патоморфологического исследования). Важным фактором также является приверженность больного к исследованиям (МРТ, КТ, эндоскопия). В то же время, лабораторная диагностика базируется, в основном, всего на двух показателях: содержание кальпротектина в кале и СРБ в крови.

В литературе широко обсуждается возможность применения дополнительных методов лабораторной диагностики [4,5,6]. При выборе спектра лабораторных анализов мы исходили из того, что в основе ВЗК лежит иммунологическое, асептическое воспаление. Известно, что любое воспаление является проявлением нарушения функции клеток эндотелия, которые вовлечены во все фазы острого и хронического воспаления [7]. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями и при помощи синтезируемых ими факторов выполняют ряд важных регуляторных функций,

способствуя поддержанию гомеостаза. Общепринято, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) как типовой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений, в т.ч. при ВЗК. Воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника, в частности лейкоцитарная инфильтрация, способствует повреждению эндотелия сосудов слизистой оболочки кишечника, вызывая в ней нарушение микроциркуляции с возникновением микротромбов и дальнейшие трофические изменения.

Для оценки эндотелиальной дисфункции в настоящий момент исследуют различные параметры, такие как гомоцистеин, тромбоцитоз, фактор Виллебранда, эндотелин, высокочувствительный СРБ, изменения в липидном спектре и интерлейкиновом ряду, PAI-1, PAI-2, ICAM-1, NO, P- и E-селектины и многие другие. Одновременно, в последнее время недостаток витамина D определен как фактор риска развития аутоиммунной патологии [7,8].

Нами были отобраны наиболее доступные как в практическом (доступность /наличие в лабораторной сети), так и в экономическом плане исследования показатели эндотелиальной дисфункции. Этими показателями стали: гомоцистеин, тромбоциты, высокочувствительный СРБ, витамин D в крови, кальпротектин в кале и микроальбумин в моче.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что степень выраженности показателей эндотелиальной дисфункции напрямую коррелирует со степенью тяжести состояния больного. С учетом того факта, что существенной разницы между группами больных ЯК и БК нет, мы понимаем, что данные изменения имеют низкий уровень специфичности, и, следовательно, могут быть применены лишь в случаях предварительно установленного диагноза. К преимуществам применения данной методики следует отнести:

1. экономическую целесообразность;
2. быстроту исчисления;
3. простоту выполнения для пациента;
4. широкую доступность в амбулаторной практике.

Заключение

Предложенная нами расширительная лабораторная диагностика ВЗК позволяет при установленном диагнозе не прибегать к повторным дорогостоящим исследованиям и получать в режиме реального времени результаты, дающие возможность оценить

тяжесть состояния больного. Это позволяет создать систему мониторинга состояния больного, вовремя принимать решение о необходимости дополнительных исследований и коррективы терапии, что особенно важно в амбулаторной практике.

Литература | References

1. Ng SC, Shi HY, Kaplan GG et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140–6736(17)32448–0.
2. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part1/2. *J Crohns Colitis* jxx008. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jxx008>
3. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* (2017) 11 (1): 3–25. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
4. Edward L. Barnes et al. New Biomarkers for Diagnosing Inflammatory Bowel Disease and Assessing Treatment Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Dec; 22(12): 2956–2965. doi: 10.1097/MIB.0000000000000903
5. Norouzinia M., Chaleshi V. et al. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017 Summer; 10(3): 155–167. PMID: 29118930
6. Derkacz A. et al. Diagnostic Markers for Nonspecific Inflammatory Bowel Diseases. *Disease Markers* Volume 2018, Article ID7451946, 16 p. <https://doi.org/10.1155/2018/7451946>
7. Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. № 4, 2018.с.12–16
Babayeva G. H., Babayev Z. M. Chastota viyavleniya nekotorykh markerov endotelialnoy disfunktsii u bolnix s vospalitelnimi zabolevaniyami kishechnika. Terapevticheskiy arxiv. 2018, no.4, pp.12–16. (In Russ.)
8. Бабаева Г.Г., Самедова Т.А., Бабаев З.М., Гусейнова Ф.Р. О роли дефицита витамина D при некоторых патологических состояниях. *Sağlamliq* № 2, 2018.с.23–32
Babayeva G. H., Samedova T. A., Babayev Z. M., Huseynova F. R. O roli defisita vitamina D pri nekotorykh patologicheskix sostoyaniyax.[About some vitamin D deficiencies in certain pathological conditions]. *Saglamliq*. 2018, no. 2, pp.23–32. (In Russ.)