

На правах рукописи

МАТЮХИН АНАТОЛИЙ АНДРЕЕВИЧ

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
МАРКЕРОВ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У
БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА**

14.01.04. - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2017 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Никитин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ардатская Мария Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры гастроэнтерологии

Самсонов Алексей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 28 июня 2017 года в 12:30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета www.vrnngmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



А.Я. Кравченко

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания органов желудочно-кишечного тракта являются серьезной актуальной проблемой современной отрасли медицины. Воспалительные заболевания кишечника остаются идиопатическими с локальным или трансмуральным воспалением слизистой оболочки с повреждением любого отдела от ротовой полости до аноректальной зоны и утвердились как самостоятельная нозологическая единица (Ивашкин В.Т. и соавт., 2015; Минушкин О.Н., 2015; Ардатская М.Д., 2016).

Клиническое течение у большинства пациентов с патологией кишечника характеризуется периодами ремиссии, с периодическими рецидивами, с усилением воспалительного процесса и высокой частотой внекишечных проявлений (Шифрин О.С. и соавт., 2016). Дисбаланс между иммунизацией и иммунологической толерантностью в слизистой оболочке кишечника может явиться причиной возникновения аутоиммунного поражения органов желудочно-кишечного тракта и других органов и систем (Ардатская М.Д. и соавт., 2016).

Неинвазивные маркеры являются хорошими предикторами рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, тем самым давая врачам эффективный инструмент для адаптации назначенного пациентам лечения (Шептулин А.А. и соавт., 2016). Остается неясным, предоставляют ли данные о неинвазивных маркерах неполное освещение вопроса в литературе или отражает действительную тенденцию использования (Шифрин О.С. и соавт., 2015; Ивашкин В.Т. и соавт., 2016).

Наиболее часто используемыми маркерами активности воспалительного процесса являются: ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , гомоцистеин, фекальный кальпротектин (Turner D., 2010; Маев И.В. и соавт., 2014). Фекальный кальпротектин в настоящее время считается наиболее распространенным методом определения активности воспалительных заболеваний кишечника (Waugh N., 2013; Шифрин О.С. и соавт., 2014). Применение неинвазивных маркеров позволит выстроить четкую схему обследования, дифференциальной

диагностики, динамического наблюдения и подбора адекватной терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и воспалительными заболеваниями кишечника (Самсонов А.А, и соавт. 2013; Халиф И.Л. и соавт.,2014).

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что появляется большое количество неинвазивных маркеров активности воспалительного процесса у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и сопутствующей патологией других органов и систем остаются невыясненными четкие механизмы и возможности их использования в повседневной практике врача (Røseth A.G., 2004; Самсонов А.А, и соавт. 2014).

Открытым остается вопрос применения неинвазивных маркеров на раннем этапе диагностики органической и функциональной патологии органов желудочно-кишечного тракта (Парфенов А.И. и соавт., 2013; Минушкин О.Н. и соавт., 2014).

Мало внимания уделяется вопросам применения неинвазивных маркеров в качестве показателей активности воспалительного процесса при патологии желудочно-кишечного тракта и использование ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , гомоцистеина, фекального кальпротектина в качестве предиктора раннего воспаления и динамического контроля эффективности терапии (Sirponen T., 2012; Яковенко Э.П. и соавт., 2015).

Все вышеизложенное доказывает необходимость активного внедрения неинвазивных маркеров и дальнейшего исследования в данной области медицины.

Цель исследования

Определить диагностическую и прогностическую ценность ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , фекального кальпротектина в качестве неинвазивных маркеров активности заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Задачи исследования

1. Изучить и определить взаимосвязь между протяжённостью воспалительного процесса в толстой кишке и уровнем фекального кальпротектина.

2. Провести сравнительный анализ гомоцистеина у пациентов с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и определить у них риск развития сосудистых осложнений.

3. Изучить прогностическую ценность неинвазивных маркеров-гомоцистеина, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , фекального кальпротектина в качестве активности воспалительного процесса.

4. Установить уровень фекального кальпротектина в качестве показателя приближающегося обострения, ремиссии воспалительных заболеваний кишечника.

5. Определить уровень изучаемых неинвазивных маркеров в качестве клинико-эндоскопической ремиссии.

Научная новизна результатов исследования

1. Установлено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеется взаимосвязь между объёмом поражения толстой кишки, степенью активности воспалительного процесса и уровнем фекального кальпротектина.

2. Установлена концентрация уровня ФК при отсутствии специфических поражений у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и функциональной патологией кишечника. Показано, что уровень ФК коррелирует с объёмом поражения толстой кишки, степенью эндоскопической активности и морфологической диагностикой заболевания.

3. Показана высокая диагностическая значимость неинвазивных маркеров воспалительного процесса у пациентов с различными нозологическими формами патологии желудочно-кишечного тракта.

4. В оценке клинической активности у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта использован метод определения уровня фекального кальпротектина в кале, показана высокая диагностическая значимость данного метода в оценке активности воспалительного процесса в толстой кишке.

5. Продемонстрировано использование в комплексном лечении рецидива и в поддерживающей терапии неинвазивного метода активности воспаления в толстой кишке, что позволило существенно повысить эффективность стандартной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Практическая значимость

1. Учитывая высокую частоту воспалительных заболеваний кишечника в рутинной практике целесообразно проводить неинвазивные мероприятия на ранних сроках заболевания, направленные на определения активности воспалительного процесса в кишечнике без дополнительных инструментальных исследований.

2. Оптимальной схемой оценки воспалительного процесса является определение неинвазивных маркеров с последующим более детальным исследованием пораженных органов и систем.

3. Для профилактики рецидива ВЗК определение концентрации фекального кальпротектина позволит оценивать активность воспалительного процесса и позволит улучшить приверженность к проводимому лечению.

4. Определение значимых показателей ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , гомоцистеина возможно для верификации нозологической формы патологии и раннего выявления обострения заболеваний.

Методология и методы исследования

У всех пациентов были изучены анамнестические, клинические, лабораторно-биохимические, рентгенологические, эндоскопические данные заболеваний, морфологическое исследование биоптатов из неизмененных участков и подозрительных участков желудочно-кишечного тракта.

Неинвазивные маркеры активности воспалительного процесса (гомоцистеин, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , кальпротектин) были использованы для стандартизации методов оценки и уменьшения субъективизма, квалификация специалиста-морфолога, а также для определения показаний к терапии.

Ни один из участников исследования не получал препараты, обладающих гепато-нефротоксичностью или влияющих на функцию сердечно-сосудистой и нервной системы.

Все обследуемые пациенты были информированы о целях и задачах проводимой работы. Обследование, дальнейшее наблюдение и лечение осуществлялось с использованием принципа информированного согласия одобренного в локальном этическом комитете ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У подавляющего большинства пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника выявляются нарушения слизистой оболочки толстой кишки. Уровень фекального кальпротектина пропорционален протяжённости и активности воспалительного процесса в толстой кишке.

2. Выраженность неинвазивных маркеров у пациентов с патологией органов желудочно-кишечного тракта зависит от степени активности процесса и выраженности воспаления.

3. Использование в комплексной терапии неинвазивных маркеров приводит к существенному экономическому снижению диагностического исследования и повышению эффективности поддерживающей терапии заболевания.

Личный вклад автора

Автор лично провел отбор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, разработку и заполнение индивидуальных карт, динамическое наблюдение за больными в течение всего срока пребывания в

стационаре, анализ и интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы, практические рекомендации.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 10 работ, в том числе 7 работ в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Результаты внедрения

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений БУЗ ВО ГКБ №20, отделения терапии АНО ЦКБ Святителя Алексия г. Москва. Данные работы используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней и терапии ИДПО ФГБОУ ВПО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко.

Апробация работы

Основные положения диссертации были обсуждены на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней и терапии ИДПО ФГБОУ ВПО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. Материалы диссертации доложены на конкурсе молодых учёных ВОКБ №1 (2011г., 2012г.), XVIII съезде научного общества гастроэнтерологов России (2012 г).

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из 7 глав, в которых представлены введение, обзор литературы, сведения о пациентах и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и библиография. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 1 рисунком. Библиографический указатель включает 268 работ. Из них на русском языке 154 источника и 114 работ на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Было проведено исследование 134 пациентов с хроническим панкреатитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом и болезнью Крона, находившихся на лечении в Воронежской областной клинической больнице №1 в период с 2010 – 2014 годы. Пациенты в зависимости от нозологии были распределены на пять нозологических групп: с хроническим панкреатитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом и болезнью Крона, группа здоровых пациентов без органической и функциональной патологии. 49,1% пациентов (56 человек) составили мужчины, 50,9% (58 человек) – женщины. У пациентов были изучены анамнестические, клинические, лабораторно-биохимические, рентгенологические, эндоскопические данные заболеваний, морфологическое исследование биопатов из неизмененных участков и подозрительных участков желудочно-кишечного тракта.

В первую группу (n=25) внесены пациенты с установленным диагнозом хронический панкреатит, с учетом полиэтиологичности, характера клинического течения и осложнений. Вторую группу составляли пациенты с установленным диагнозом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (n=22). Третью группу (n=48) составляли пациенты с установленным диагнозом язвенный колит. Четвертую группу пациентов (n=19) составляли пациенты с установленным диагнозом болезнь Крона, подтвержденное гистологическим исследованием биопатов и наличием специфических антител ASCA (*Anti Saccharomyces cerevisiae*). Пятую группу пациентов (n=20) составляли условно здоровые пациенты, которые проходили лабораторно-инструментальные исследования с последующим внесением результатов в индивидуальную карту.

Методы лабораторной диагностики были представлены клиническим анализом крови; биохимическими пробами, включающими определение альбумина, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной

фосфатазы, фракций билирубина, глюкозы, железа, натрия, калия, кальция, креатинина, холестерина, С реактивного протеина, гомоцистеина.

Значение показателя гомоцистеина оценивалось в плазме крови варьировали в пределах референтных значений от 3,4- 20,4 мкмоль/л. Результат оценивался как положительный выше референтного значения при значении более 20,4 мкмоль/л.

Исследование мочи выполнялось по общепринятым методикам. При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование и наличие примеси слизи и глистных инвазий. Для диагностики скрытых кровотечений из любого отдела ЖКТ осуществлялось исследование кала с применением реакции Грегерсена с предварительной отменой железосодержащих препаратов, аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты и противовоспалительных препаратов.

Определение уровня фекального кальпротектина проводилось иммуноферментным методом иммунохроматографии (ELISA). Образцы с уровнем значения кальпротектина ниже 50 мкг/г, указывали на неактивность воспалительного процесса в кишечнике. ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α определялись при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа в сыворотке крови человека.

Материалом исследования α -ФНО, ИЛ-4, ИЛ-8 служила сыворотка крови, значение показателя соответственно для каждого параметра выше 8,21 пг/мл, 2,1 нг/мл, 6,2 нг/мл считалось положительным.

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии и колоноскопии с применением макро и микроскопических признаков и гистологическим исследованием биоптатов (лестничная биопсия).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществляли с оценкой воспалительного процесса в толщине стенки толстой кишки и измерением скорости кровотока в зоне поражения.

Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводилось попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), выявлялись

достоверные различия; для попарно связанных показателей, отражающих их динамику в процессе лечения, использовался как парный Т-критерий, так и биномиальный критерий.

Вычислялся также относительный риск каждой градации факторов риска (признаков) с доверительным 95% интервалом.

Для формирования графиков, а также для проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием критериев Стьюдента (Т-критерия) и Крамера (для признаков, имеющих отличное от нормального распределение) использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе показателей больных с хроническим панкреатитом установлено, что среди них было 15 женщин (60,0%) и 10 мужчин (40,0%). Средний возраст пациентов составил $54,8 \pm 5,1$ лет. Средняя продолжительность заболевания хроническим панкреатитом составила $8,12 \pm 3,1$ лет. По этиологическому фактору заболевания больные подразделялись на две группы: 11 больных (44,0%) с хроническим алкогольным панкреатитом (ХАП) и 14 больных (56,0%) с хроническим билиарнозависимым панкреатитом (ХБП). По тяжести заболевания больные разделены следующим образом: легкое течение ХП выявлено у 7 больных (28,0%), средней степени тяжести у 13 больных (52,0%), тяжелое – у 5 больных (20,0%).

Анализ жалоб показал, что у всех больных ХП отмечался болевой синдром (100,0%) и с разной частотой встречался диспептический синдром: отрыжка у 18 больных (72,0%), изжога - у 22 больных (88,0%), тошнота – у 16 больных (64,0%), метеоризм – у 21 больного (84,0%), тяжесть в животе – у 19 больных (76,0%). Горечь во рту имела место у 17 больных (68,0%), жидкий стул – у 21 пациента (84,0%).

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости, признаки хронического панкреатита выявлены у 23 больных (92,0%), в виде

гетерогенного повышения эхогенности железы у 21 больного (84,0%), шероховатости контуров у 10 пациентов (40,0%), гетерогенности структуры железистой ткани у 11 больных (44,0%), уменьшения размеров железы у 10 больных (4,0%).

Выявлено достоверное значительное увеличение всех исследуемых показателей: ИЛ-4, ИЛ- 8, ФНО- α ($p < 0,001$), что указывает на взаимодействие клеточного и гуморального компонентов полноценного иммунитета.

У больных ХП установлено увеличение содержания гомоцистеина, но оно было недостоверным и незначительным $14,12$ ($12,37; 15,21$) мкмоль/л ($p > 0,1$).

При исследовании группы пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки установлено, что средний возраст обследованных пациентов составил $43,4 \pm 5,3$ лет. Среди больных было 10 женщин (45,5%) и 12 мужчин (54,4%). По данным эзофагогастродуоденоскопии у 6 больных (27,3%) были выявлены единичные или множественные эрозии, у 11 больных (50%) на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки дефект слизистой оболочки, у 5 больных (22,7%) на поверхности задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки. Размер язвенного дефекта до 1 см был у 14 больных (63,6%), более 1 см – у 8 больных (36,4%). Бактериоскопия мазка - отпечатка на *H.pylori* выявлена у 18 больных (81,8%).

Результаты изучения показателей содержания цитокинов в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом, ЯБДПК представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели цитокинового статуса у больных хроническим панкреатитом, ЯБДПК

Показатель	Больные ХП, n= 25	Больные ЯБДПК, n= 22	Здоровые, n= 20
ИЛ-4, нг/мл	48,5(42,4; 53,8)**	30,8 (26,4; 38,5)*	1,3 (1,2; 1,8)
ИЛ-8 нг/мл	104,4 (100,1; 108,5)**	48,4 (40,5; 52,5)**	2,2 (1,8; 2,5)*
ФНО- α , нг/мл	73,5(68,4; 76,2)**	102,6 (84,5; 112,7)*	0,9 (0,7; 1,0)

* $p < 0,05$ - достоверность различия значимых значений между больными и здоровыми

** $p < 0,001$ - достоверность различия значимых значений между больными и здоровыми

Установлено у пациентов с ЯБДПК умеренной степени выраженности повышение содержания ИЛ-4 - в 14,7 раз, ИЛ -8- в 7.8 раз и ФНО- α в 14 раз

Содержание гомоцистеина было достоверно увеличено до 32,8 (28,3; 35,6) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Группу больных с воспалительными заболеваниями кишечника составили больные с язвенным колитом и болезнью Крона. Мужчин было 34 человека, 50,7% (9 пациентов с БК и 25 соответственно с ЯК). Средний возраст больных в данной группе составил $39,8 \pm 2,4$ года. Все больные язвенным колитом и болезнью Крона предъявляли жалобы на боли в животе (100,0%), нарушения стула в виде поносов 49 больных (73,1%), реже – запоров 18 человек (26,9%), тенезмы в вечернее или ночное время суток 57 больных (85,1%), наличие примеси слизи и крови в кале – 65 больных (97,0%), мышечную слабость отметили все 67 больных (100%), тошноту – 29 больных (43,3%), метеоризм – 34 больных (50,7%), непереносимость лактозы – 21 больной (31,3%). Частота поражения различных отделов толстой кишки у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона представлена на рисунке 1,2.

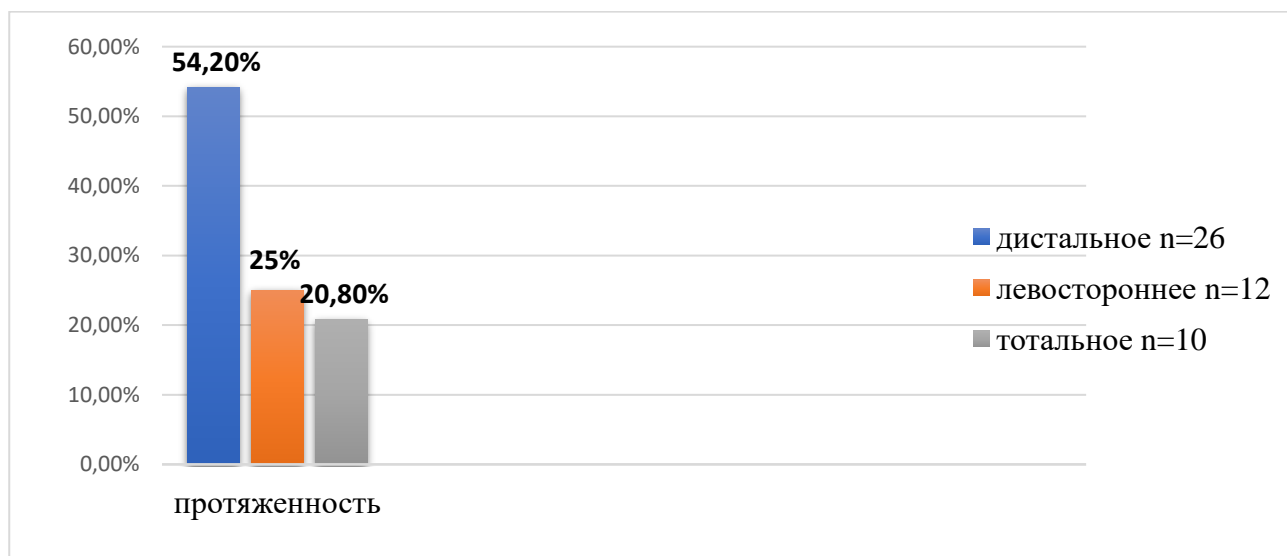


Рисунок 1 - Частота поражения различных отделов толстого кишечника у больных язвенным колитом

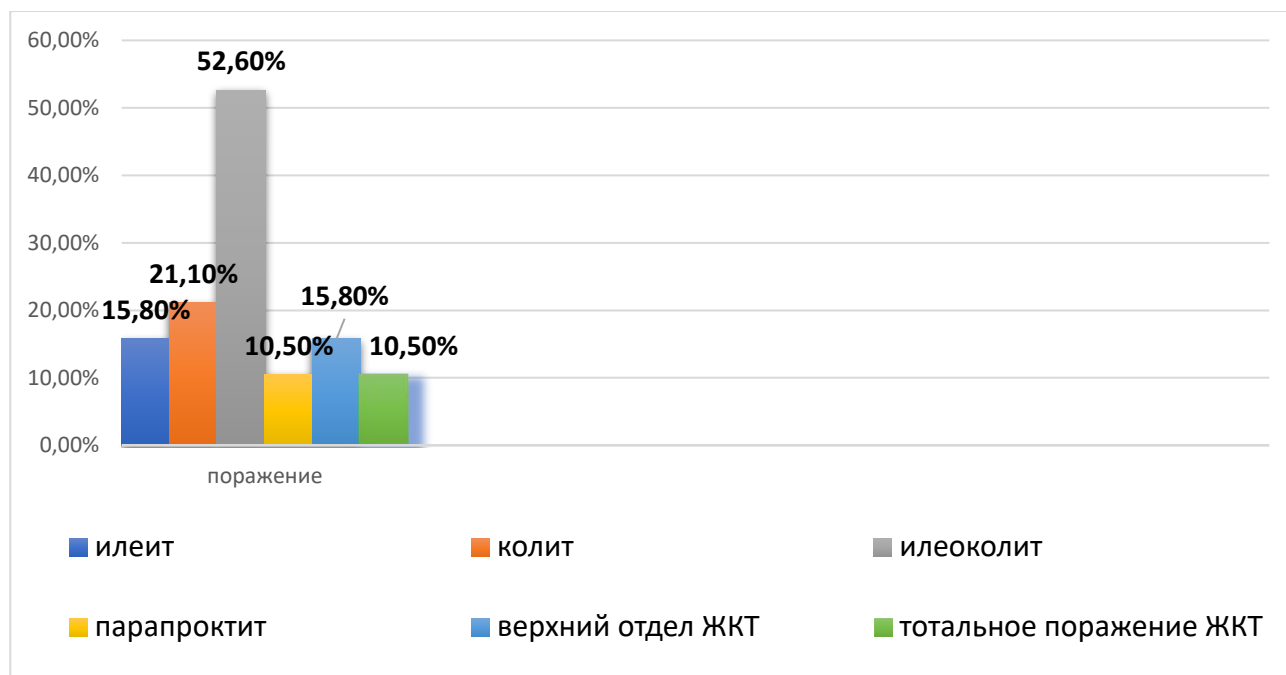


Рисунок 2 - Частота поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта у больных болезнью Крона

Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки отмечены в целом у 43,7% больных (21 человек) с язвенным колитом. Значение индекса Rachmilewitz в группе больных ЯК составило 8,6 (8,4; 8,9) балла. Наибольшим его значение было при тяжелом течении ЯК – 9,8 (9,7; 10,0) балла. При легком и среднетяжелом ИР составил 4,5 (4,3; 4,7) балла и 7,2 (6,8; 7,4) балла соответственно.

У больных БК активность воспалительного процесса оценивали с помощью индекса Беста (ИБ), который в целом в группе составил 364,2 (348,4; 375,1) балла, что соответствовало средней степени тяжести заболевания. При этом, максимальное значение ИБ отмечено при сочетанной патологии тонкого и толстого кишечника – 486,4 (445,8; 498,1) балла.

По результатам эндоскопического исследования толстой кишки у больных ВЗК были отмечены следующие морфологические изменения воспалительного характера: гиперемия (95,8% - 94,7% больных ЯК и БК соответственно), отек слизистой оболочки (87,5% и 84,2%), стертость сосудистого рисунка (81,2% и

78,9%); признаки дефекта слизистой оболочки толстой кишки (83,3% и 84,2%): контактная ранимость (кровоточивость) слизистой оболочки (70,8% и 73,7%), язвенно-эрозивные повреждения и афты (87,5% и 63,2%). Сегментарные сужения просвета кишки наблюдались у 13 (68,5%) больных БК.

Эндоскопические признаки достоверно не отличаются у пациентов с ЯК и болезнью Крона, это доказывает использование гистологического метода в качестве золотого стандарта и описано в литературе.

У обследуемых больных ВЗК в фазу обострения отмечено снижение уровня гемоглобина у 26 больных (38,8%); достоверное увеличение содержания лейкоцитов крови до $18,3 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ у 44 больных (65,8%), СОЭ до $24,8 \pm 2,8$ мм/ч (при тяжелом течении ВЗК) у 54 больных (80,5%).

Относительно диагностической точности лабораторные исследования (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, СОЭ) имеют хорошую диагностическую точность для определения легкой и тяжелой степени активности заболевания и не позволяют в полном объеме прогнозировать и оценивать риск воспалительного процесса в кишечнике.

При исследовании концентрации цитокинов в сыворотке крови уровень ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α у всех пациентов достоверно превышал предельно допустимые значения. Повышение содержания ИЛ-4 было достоверно ниже у больных при БК до 3,4 (3,0; 3,6) нг/л, чем при ЯК до 4,2 (3,8; 4,4) нг/л. Примерно одинаковый был уровень ИЛ-8 у пациентов обеих групп, достоверно превышая референтные значения 12,8 (11,8; 13,0) мг/мл и 13,1 (12,7; 13,4) мг/мл соответственно. Уровень ФНО- α был достоверно высокий в обеих группах, с преобладанием при БК 64,8 (59,7; 67,4) нг/мл и 30,7 (26,4; 33,8) нг/мл соответственно. Установлено достоверное увеличение содержания гомоцистеина у всех больных ВЗК с небольшим преобладанием его концентрации у больных с БК до 27,8 (25,3; 28,4) мкмоль/л ($p < 0,01$). В целом, в группе пациентов с ВЗК отмечено достоверное увеличение гомоцистеина до 22,3 (19,8; 24,7) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Оценка уровня ИЛ-4, проведенного в пяти сравниваемых группах, свидетельствует о том, что среднее значение и прогностическая ценность использования данного метода оказались достоверно более высокими у пациентов с хроническим панкреатитом по сравнению с остальными группами, причем значение уровня ИЛ-4 более 40 нг/мл в 92,1% позволит предположить развитие воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Уровень ИЛ-8 при значении показателя более 80 нг/мл оказался также достоверно выше у пациентов с хроническим панкреатитом с прогностической ценностью 92,1% по сравнению с остальными группами, при этом значение от 40 до 80 нг/мл обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с ЯБДПК и может использоваться в качестве диагностического маркера.

Уровень ФНО при значении показателя более 40 но менее 80 оказался достоверно выше у пациентов с ЯБДПК с прогностической ценностью 82,3% по сравнению с остальными группами, при этом значение более 80 обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с хр. панкреатитом чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Уровень гомоцистеина при значении показателя более 20,4 мкмоль/л оказался достоверно выше у пациентов с ЯБДПК с прогностической ценностью 53,7% по сравнению с остальными группами, при этом значение от 3,4 до 20,4 мкмоль/л обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с язвенным колитом, чем у пациентов с болезнью Крона.

Кальпротектин – кальций зависимый белок, с молекулярной массой 36кДа, с антимикробными и антипролиферативными свойствами, находящийся в цитоплазме нейтрофилов, присутствие которого в кале свидетельствует о воспалении стенки кишки и, следовательно, данный белок можно считать «биомаркером фекального воспаления».

Для взрослых чувствительность метода составляет 0,93% (0,85% - 0,97%) и специфичность 0,96% (0,79% – 0,99%), а для детей и подростков соответственно – 0,92% (0,84%- 0,96%) и 0,76% (0,62%- 0,86%).

У больных язвенным колитом было изучено содержания концентрации ФК в группах зависимости от тяжести течения заболевания. Результаты содержания уровня ФК в группах пациентов представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Содержание ФК в группах больных язвенным колитом

Показатель	Больные ЯК, n= 48			Здоровые n=20
ФК, мкг/г	108,21 (96,41; 112,14)*	186,81 (182,21; 192,18)*	491,39* (88,12; 501,12)	18,41 (16,12; 21,03)

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями у больных и здоровых

Результаты анализа содержания кальпротектина в зависимости от протяженности поражения толстой кишки представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Уровень фекального кальпротектина в зависимости от протяженности поражения толстой кишки

Протяженность поражения	Уровень кальпротектина	Среднеквадратное отношение
Дистальное, n= 26	493,23	210,5
Левостороннее, n= 12	498,0	141,5
Тотальное, n= 10	528,3	61,4

Самый высокий уровень ФК отмечен при тотальном поражении толстого кишечника – $528,3 \pm 61,4$ мкг/г ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженности воспалительного процесса и возможной оценки протяженности поражения кишечника в зависимости от концентрации фекального биомаркера.

Для определения связи активности воспалительного процесса в толстом кишечнике, мы изучили содержание ФК у больных с разной степенью эндоскопического индекса активности Рахмилевича (таблица 4).

Уровень фекального кальпротектина напрямую коррелировал со степенью повреждения толстой кишки, с минимальным уровнем при грануляциях (58,7

мкг/г) и максимальным при наличие активного эрозивно- язвенного процесса (490,7 мкг/г).

Содержание ФК в целом в группе больных БК составило 339,71 (214,18; 385,17) мкг/г.

Таблица 4 - Уровень ФК в зависимости от активности эндоскопического индекса активности Rachmilewitz

Эндоскопические данные	Уровень ФК, мкг/г
Грануляция	58,7
Васкулярный рисунок Изменён	124,7
Полностью отсутствует	184,9
Ранимость слизистой Контактная кровоточивость	367,2
Спонтанная кровоточивость	415,6
Повреждения слизистой оболочки (слизь, фибрин, экссудат, эрозии, язвы)	
Лёгкие	391,4
Выражены	490,7

Максимальное значение ФК отмечено у больных со среднетяжелым и тяжелым течением, достоверно выше по сравнению с больными с легким течением ($p < 0,05$) и группой здоровых пациентов ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 - Концентрация фекального кальпротектина в зависимости от степени тяжести болезни Крона

Показатель	Больные БК, n= 19			Здоровые, n= 20
	Легкое течение	Средняя степень тяжести	Тяжелое течение	
ФК, мкг/г	99,28* (64,41; 128,74)	284,18* (202,15; 348,37)	321,21* (256,51; 383,48)	18,41 (16,12; 21,03)

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями у больных и здоровых

Определив содержание ФК у больных БК с различным уровнем поражения ЖКТ установили его максимальное достоверное повышение до 276,84 (183,13;

312,27) мкг/г ($p < 0,05$) у больных с илеоколитом и до 312,17 (265,38; 354,48) мкг/г у больных с тотальным поражением ЖКТ.

Объединенный анализ диагностической точности ФК при дифференциальной диагностики ВЗК показал ППК 0,98 (СО 0,012).

Оценка индивидуальной чувствительности была равномерно сгруппирована вокруг суммарной оценки кальпротектина 126 мкг/г, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки.

Анализ показал, что на пороговом уровне 100 мкг/г диагностическая точность кальпротектина (ППК 0,981) выше, чем на пороговом уровне 50 мкг/г (ППК 0,94) и имеет тенденцию к более высокой точности.

Диагностическая точность лабораторных показателей у пациентов с ВЗК представлена на рисунке 3.

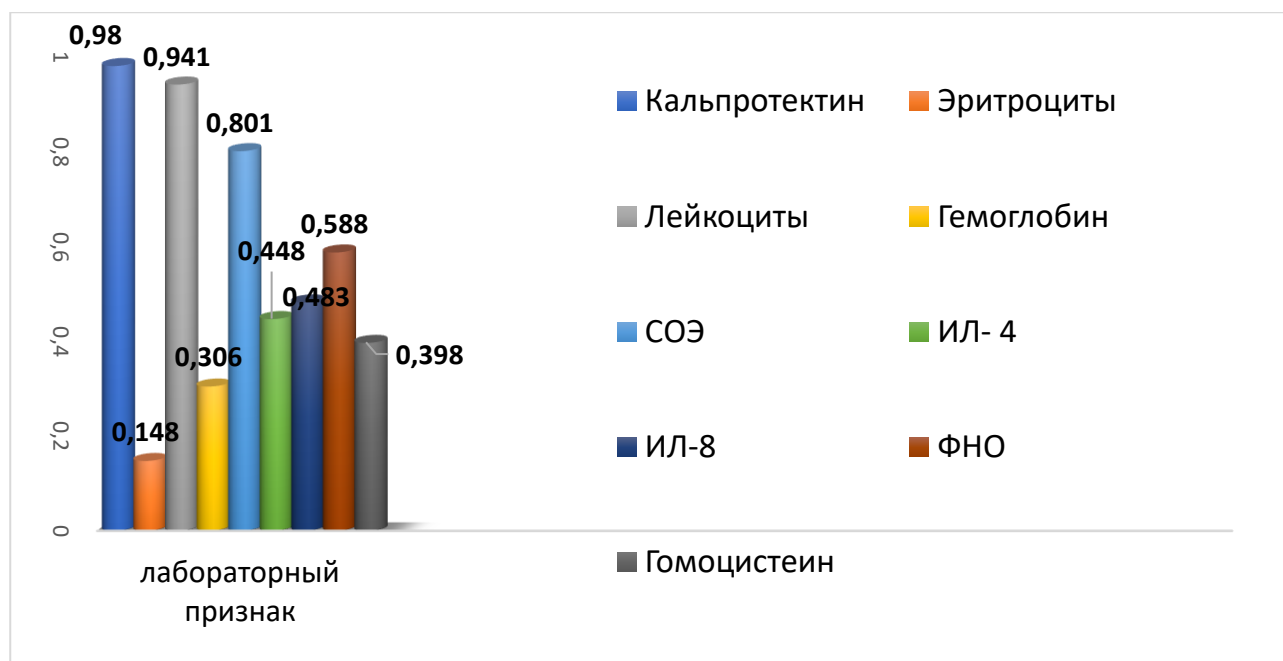


Рисунок 3 - Диагностическая точность лабораторных показателей у пациентов с ВЗК

Пороговый уровень фекального кальпротектина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника представлен на рисунке 4.

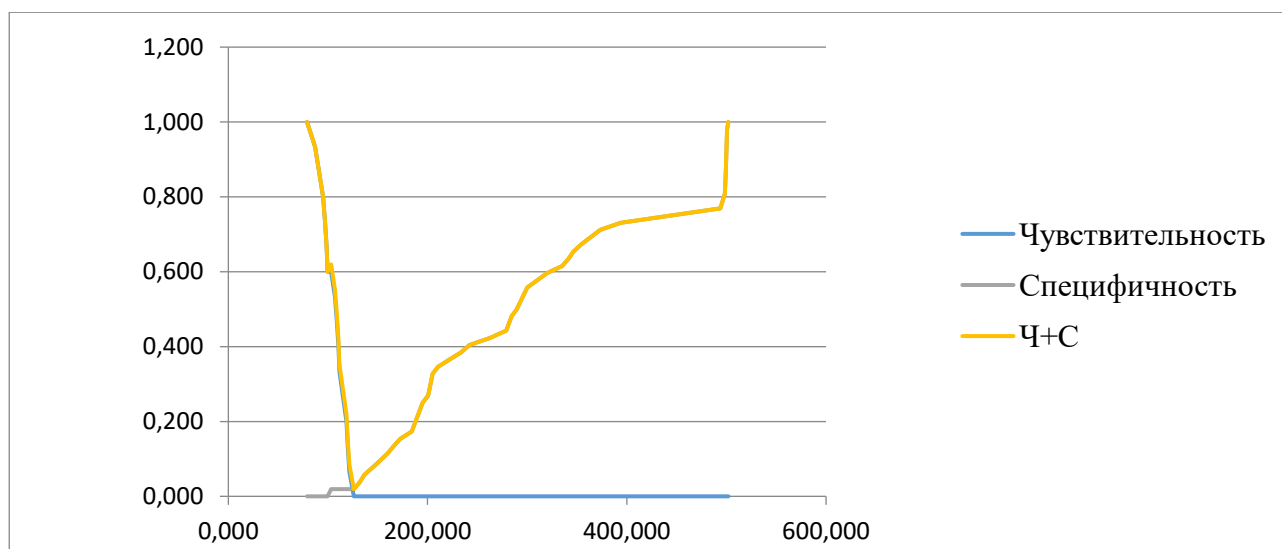


Рисунок 4 – Пороговый уровень фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК

Проанализировав площадь под кривой для ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α составило соответственно 0,448, 0,483, 0,558, что позволяет использовать данные диагностические маркеры для оценки активности воспалительного процесса в кишечнике.

ВЫВОДЫ

1. Выявление у 91% пациентов с поражением толстой кишки повышения уровня фекального кальпротектина указывает на наличие прямой зависимости между протяженностью поражения и степенью активности воспалительного процесса ($r=0,69$), свидетельствуя о существенной роли миграции лейкоцитов в зону воспаления.

2. У 80,2% пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявлено повышение уровня гомоцистеина на 52,6% и отмечена прямая ($r=0,67$) корреляционная связь с активностью воспалительного процесса, что свидетельствует о наличии риска развития сосудистых осложнений, тромбоза.

3. Прогностически ценными значениями неинвазивных воспалительных маркеров при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта являются: для воспалительных заболеваний кишечника уровень фекального кальпротектина более 100 мкг/г (чувствительностью 95% и специфичностью 91% доверительного интервала); для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки- ИЛ-8 от 40 до 80 нг/мл (прогностическая ценность 92,1%), ФНО- α более

40 но менее 80 нг/мл (82,3%) и уровень гомоцистеина (53,7%); для хронического панкреатита ИЛ-4 более 40 нг/мл (прогностическая ценность 92,1%), что позволяет рекомендовать использовать их в качестве ранних диагностических маркеров.

4. Использование концентрации уровня фекального кальпротектина более 126 мкг/г, в комплексной терапии рецидива язвенного колита, болезни Крона способствует более быстрому наступлению клинической и эндоскопической ремиссии, позволяет уменьшить на 44% финансовые составляющие дополнительных инструментальных методов.

5. Использование в клиническом обследовании неинвазивных маркеров-гомоцистеин, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , кальпротектин позволило сократить количество лабораторно-инструментальных методов у 58,6% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую частоту воспалительных заболеваний кишечника в рутинной практике целесообразно проводить неинвазивные мероприятия на ранних сроках заболевания, направленные на определения активности воспалительного процесса в кишечнике без дополнительных инструментальных исследований.

2. Оптимальной схемой оценки воспалительного процесса является определение неинвазивных маркеров с последующим более детальным исследованием пораженных органов и систем.

3. Для профилактики рецидива ВЗК необходимо контролировать концентрацию фекального кальпротектина, учитывая пороговое значение более 126мкг/г, с последующим контролем показателей каждые 2 недели на фоне приема препаратов 5-АСК, гормонозаместительной терапии или биологической терапии.

4. С целью раннего выявления обострения, а также контроля над эффективностью терапии, возможно использование определения ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α для верификации нозологической формы патологии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Матюхин А.А. Корреляционные связи между активностью болезни и сывороточными биомаркерами у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Физиотерапия и курортология: проблемы решения перспективы : сб. ст. - Воронеж, 2012. – С. 10-15.

2. Матюхин А.А. Опыт применения неинвазивного маркера активности заболеваний у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Физиотерапия и курортология: проблемы решения перспективы : сб. ст. – Воронеж, 2012. – С. 10-15.

3. Матюхин А.А. Реалии и перспективы в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с первичным билиарным циррозом / А.А. Матюхин, А.В. Никитин, В.И. Мордасова // Физиотерапия и курортология: проблемы решения перспективы : сб. ст. – Воронеж, 2012. – С. 10-15.

4. Матюхин А.А. Опыт применения неинвазивного диагностического маркера активности заболеваний у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 226-229.

5. Матюхин А.А. Неинвазивная оценка активности заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [Электронный ресурс] / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – URL:

6. Матюхин А.А. Опыт применения неинвазивного маркера активности воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с полипами толстой кишки и язвенным колитом [Электронный ресурс] / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 1. – URL:

7. Матюхин А.А. Дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта при помощи неинвазивного маркера активности [Электронный ресурс] / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 2. – URL:

8. Матюхин А.А. Связь между неинвазивным маркером фекальным кальпротектином и риском воспалительных заболеваний кишечника / А.А. Матюхин, А.В. Никитин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 13.

9. Никитин А.В. Неинвазивные маркёры активности воспалительных заболеваний кишечника / А.В. Никитин, Л.В. Васильева, А.А. Матюхин // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2016. – 26 (6). – С. 106-111.

10. Никитин А.В. Значение кальпротектина для оценки активности воспаления при язвенном колите / А.В. Никитин, А.А. Матюхин, В.И. Мордасова, М.Н. Латышева // Клиническая медицина. – 2016. – 94 (7). – С.540-543.

Список сокращений

БК	- болезнь Крона
ВЗК	- воспалительные заболевания кишки
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИЛ-4	- интерлейкин 4
ИЛ-8	- интерлейкин 8
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ФК	- фекальный кальпротектин
ФНО- α	- фактор некроза опухоли
ХП	- хронический панкреатит
ЯБДПК	- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯК	- язвенный колит
5-АСК	- 5-аминосалициловая кислота