

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.348-002.44-036.65-076-092:612.017.1

DOI 10.17816/pmj35439-45

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ АТАКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.И. Третьякова

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

PECULIAR FEATURES OF IMMUNOINFLAMMATORY SYNDROME IN PATIENTS WITH ULCEROUS COLITIS, DEPENDING ON SEVERITY OF DISEASE ATTACK

Yu.I. Tretyakova

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови у больных язвенным колитом (ЯК) в зависимости от тяжести атаки заболевания, распространенности воспаления в толстой кишке и наличия внекишечных проявлений.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов с ЯК в фазе активного воспаления. В сыворотке крови исследовали концентрацию ИЛ-6 и ЦИК методом ИФА.

Результаты. У 88,5 % больных ЯК в фазе активного воспаления был повышен средний показатель ИЛ-6, а у 80 % – увеличена концентрация ЦИК по сравнению с нормальными значениями. Наиболее высокие уровни ИЛ-6 и ЦИК были получены при тяжелых формах заболевания (11,50 (7,30–23,65) пг/мл и 115,50 (105,00–118,00) % соответственно). Уровень ЦИК и ИЛ-6 был значимо выше у больных с внекишечными проявлениями и часто рецидивирующим течением по сравнению с пациентами, имеющими редкие рецидивы ЯК ($p < 0,005$). Установлены сильные прямые корреляционные связи ИЛ-6 и ЦИК между собой ($r = 0,65$; $p = 0,001$), а также с тяжестью патологических изменений в толстой кишке.

Выводы. У больных ЯК выявлено значимое повышение концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 и ЦИК. При этом у пациентов с тяжелой атакой заболевания, а также имеющих внекишечные проявления и частые рецидивы, выявлены достоверно более высокие уровни данных показателей. Рекомендовано использовать определение уровня ИЛ-6 и ЦИК в сыворотке крови в качестве доступных и информативных методов оценки степени тяжести воспалительного процесса в стенке толстой кишки у пациентов с ЯК.

Ключевые слова. Язвенный колит, интерлейкин-6, циркулирующие иммунные комплексы.

© Третьякова Ю.И., 2018

тел. +7 912 486 48 88

e-mail: tretyakovay@gmail.com

[Третьякова Ю.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии].

Aim. To study the blood serum interleukin-6 (IL) and circulating immune complexes (CIC) levels in patients with ulcerous colitis (UC), depending on the severity of disease attack, colonic inflammation dissemination, and presence of abenteric manifestations.

Materials and methods. One hundred patients with UC in the phase of active inflammation were examined. Blood serum IL-6 and CIC concentrations were studied with IFA method.

Results. 88,5 % of UC patients in the phase of active inflammation showed an elevated mean IL-6 index, 80 % had increased CIC concentration as compared with normal values. The highest IL-6 and CIC levels were obtained in case of severe forms of disease (11,50 (7,30–23,65) pg/ml and 115,50 (105,00–118,00), respectively); CIC and IL-6 levels were significantly higher in patients with abenteric manifestations and frequently relapsing course in comparison with patients, having rare UC relapses ($p < 0,005$). Strong direct correlations of IL-6 and CIC with each other ($r = 0,65$; $p = 0,001$) as well as with the severity of pathological changes in the colon were established.

Conclusions. Among patients with UC, significantly elevated blood serum IL-6 and CIC concentrations were determined. Patients with severe attack of disease as well as those with abenteric manifestations and frequent relapses demonstrated reliably higher levels of these indices. It is recommended to use determination of blood serum IL-6 and CIC levels as an available and informative method, permitting to estimate the degree of severity of inflammatory process in the colonic wall among patients with ulcerous colitis.

Key words. Ulcerous colitis, interleukin-6, circulating immune complexes.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем гастроэнтерологии были и остаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в частности язвенный колит (ЯК), который по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимает одну из ведущих позиций в структуре болезней пищеварительной системы [4, 7, 11].

В настоящее время выделяют следующие основные факторы, приводящие к развитию ЯК: генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, комменсальная микробиота просвета кишечника и нарушения иммунного ответа [4]. Изменения в иммунной системе характеризуются дисбалансом цитокиновой регуляции, приводящим к активации Т- и В-клеток, макрофагов и запуску аутоиммунных механизмов [10].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее активных провоспалительных цитокинов и играет ключевую роль в про-

цессе воспаления при ЯК. ИЛ-6 опосредует воспалительные реакции: симптомы эндотоксемии, лихорадку, лейкоцитоз и индукцию острофазных белков [8, 9]. ИЛ-6 имеет положительную корреляцию с активностью ЯК, и его продукция возвращается к нормальным уровням, когда воспаление кишечника становится неактивным [12].

Воспалительный процесс в стенке толстой кишки приводит к нарушению барьерной функции слизистой, стимулирует транслокацию бактериальных антигенов из просвета кишки и иммунный ответ к ним. В конечном итоге иммунный ответ становится системным, что может выражаться в повышении концентрации сывороточных антибактериальных антител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [5]. ЦИК представляет собой комплекс антигена, антитела и компонента комплемента [4]. Формирование ЦИК – это физиологический защитный механизм, обеспечивающий быстрое удаление эндогенных или экзогенных

антигенов. Образующиеся иммунные комплексы в норме захватываются фагоцитами и разрушаются ими. При избыточном формировании иммунных комплексов и их неэффективной элиминации мелкие ЦИК могут накапливаться в различных органах и тканях, вызывать воспалительный процесс и повреждение биологических структур. В результате ЦИК откладываются в стенках мелких сосудов, что приводит к активации комплемента, синтезу анафилотоксинов и цитокинов и последующему развитию лейкоцитарного инфильтрата [2].

Повышение ЦИК характерно для всех аутоиммунных заболеваний, в том числе для ЯК. По данным разных исследований ЦИК повышены у 33,0–78,3 % больных ЯК. Наиболее высокая концентрация ЦИК наблюдается при внекишечных проявлениях ЯК, где их патогенетическая роль, вероятно, наиболее значима [6].

Таким образом, уровень ИЛ-6 и ЦИК дает определенное представление об активности иммуновоспалительного синдрома и позволяет оценить эффективность проводимой терапии [1].

В связи с вышеизложенными фактами изучение параметров иммунного воспаления у больных ЯК в зависимости от степени тяжести атаки и характера течения болезни необходимо для уточнения механизмов патогенеза, определения прогностических критериев ответа на терапию и ее совершенствования.

Цель исследования – изучить уровни ИЛ-6 и ЦИК в сыворотке крови у больных ЯК в зависимости от тяжести атаки заболе-

вания, распространенности воспаления в толстой кишке и наличия внекишечных проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 100 пациентов (57 мужчин и 43 женщины) с ЯК в стадии обострения и с впервые выявленными формами заболевания. Средний возраст составил $34,34 \pm 11,47$ г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ. Набор материала проводили на базе гастроэнтерологического и хирургического отделений ГБУЗ ПК КМСЧ № 1, отделения колопроктологии ГКБ № 2 (г. Пермь). Диагноз ЯК устанавливали на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ЯК [3]. Для определения тяжести атаки (ТА) ЯК использовали критерии Truelove–Witts [13]; оценивали степень эндоскопической активности (ЭА) и индексы клинической и эндоскопической активности (ИКА и ИЭА) по В. Rachmilewits (1989). Контрольная группа включала 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Концентрацию ИЛ-6 в венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением одноименных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и планшетного фотометра Star-Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США). ЦИК выявляли путем преципитации полиэтил-ленгликолем (ПЭГ 6000) в лунках планшета с использованием набора «ЦИКХема» про-

изводства ООО «Хема» (г. Москва) на фотометре Stat'Fax'2100.

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программных пакетов Statistica 6.1 и использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (*Me*) и 25-го и 75-го перцентиля. Для оценки значимости различий независимых групп применяли критерий Манна–Уитни. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ЯК в активную стадию заболевания было отмечено значимое увеличение ИЛ-6 в сыворотке крови, концентрация

которого составила 2,45 (0,80–9,00) пг/мл и в 2,4 раза превышала уровень данного показателя в контрольной группе (0,00 (0,00–0,00) пг/мл; $p = 0,000002$) (табл. 1). Также было выявлено 3-кратное повышение количества ЦИК у больных ЯК по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,001$) (см. табл.1).

У 88,5 % (88 больных) был повышен средний показатель ИЛ-6 по сравнению с нормальными значениями (рисунок, а).

Также было отмечено повышение среднего уровня ЦИК у 80 % (80 пациентов) с ЯК в фазе активного воспаления (рисунок, б).

При оценке тяжести атаки у больных ЯК выявлено следующее распределение: легкая атака была отмечена у 27 человек (27 %), средняя – у 34 (34 %) и тяжелая – у 39 (39 %). В соответствии с локализацией патологического процесса дистальный колит диагностирован у 26 пациентов (26 %), левосторонний – у 31 (31 %) и тотальное поражение – у 43 (43 %).

Таблица 1

Концентрация ИЛ-6 и ЦИК в сыворотке крови больных язвенным колитом и практически здоровых лиц, медиана (25; 75-й перцентили)

Показатель	Больные ЯК ($n = 100$)	Контрольная группа ($n = 50$)	p
ИЛ-6, пг/мл	2,45 (0,80–9,00)	0,00 (0,00–0,00)	0,000002
ЦИК, %	75,50 (31,50–98,00)	22,00 (18,00–32,00)	0,001

Примечание: p – достоверность различий между группами, критерий Манна–Уитни.

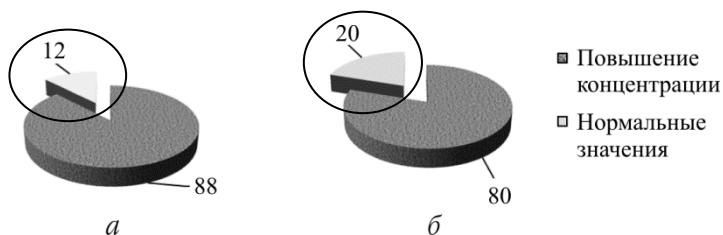


Рис. Структура (%) концентрации у больных ЯК: а – ИЛ-6; б – ЦИК

При сравнительном анализе уровней ИЛ-6 и ЦИК в зависимости от тяжести атаки ЯК наиболее высокие значения были получены при тяжелых формах заболевания (11,50 (7,30–23,65) пг/мл и 115,50 (105,00–118,00) % соответственно). Тогда как при обострении ЯК легкой и средней степени

тяжести концентрация данных показателей была значимо ниже (табл. 2): у больных с дистальным поражением уровни ИЛ-6 и ЦИК составляли в среднем 0,50 (0,10–0,90) пг/мл и 24,50 (23,00–62,00) % соответственно, что было значимо ниже, чем при левостороннем и тотальном поражении (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Уровень ИЛ-6 и ЦИК в сыворотке крови в зависимости от тяжести атаки ЯК и протяженности поражения в толстой кишке, медиана (25; 75-й перцентили)

Показатель	Тяжесть атаки ЯК, $n = 100$			p
	легкая (1)	средняя (2)	тяжелая (3)	
ИЛ-6, пг/мл	0,40 (0,10–0,80)	2,05 (1,40–3,25)	11,50 (7,30–23,65)	$p^{1-2} = 0,000002$ $p^{2-3} = 0,00000$ $p^{1-3} = 0,00000$
ЦИК, %	23,00 (19,00–37,00)	81,00 (69,00–86,00)	115,50 (105,00–118,00)	$p^{1-2} = 0,00000$ $p^{2-3} = 0,003$ $p^{1-3} = 0,00000$
	Протяженность поражения в толстой кишке			
	дистальное (1)	левостороннее (2)	тотальное (3)	
ИЛ-6, пг/мл	0,50 (0,10–0,90)	2,25 (1,70–3,90)	12,15 (7,50–25,10)	$p^{1-2} = 0,000002$ $p^{2-3} = 0,00000$ $p^{1-3} = 0,00000$
ЦИК, %	24,50 (23,00–62,00)	70,00 (37,00–85,00)	115,00 (91,00–118,00)	$p^{1-2} = 0,0004$ $p^{2-3} = 0,004$ $p^{1-3} = 0,00000$

П р и м е ч а н и е: $p^{1-2; 2-3; 1-3}$ – статистически значимые различия между группами.

У 18 % больных выявлены внекишечные проявления ЯК. Из них у 9 человек диагностирована артропатия в виде полиартрита, у 4 – узловатая эритема; у 3 выявлено поражение глаз в виде увеита и эписклерита и у 2 – первичный склерозирующий холангит. У пациентов с наличием внекишечных проявлений уровни ИЛ-6 и ЦИК составили 19,95 (11,50–35,00) пг/мл и 110,00 (88,50–117,00) % и были значимо выше, чем у больных без внекишечных проявлений (1,30 (0,70–3,10) пг/мл и 49,50 (23,00–69,50) %;

$p = 0,0000$ и $p = 0,0007$ соответственно). Уровень ЦИК был в 2,8 раза выше у больных с непрерывным и часто рецидивирующим течением по сравнению с пациентами, имеющими редкие рецидивы ЯК (105,00 (81,00–116,00) и 37,00 (23,00–86,00) соответственно; $p = 0,004$). Уровень ИЛ-6 также был значимо выше у пациентов с часто рецидивирующим течением в сравнении с больными с редкими рецидивами (17,45 (11,50–38,20) пг/мл и 1,0 (0,40–2,80) соответственно; $p = 0,0000$).

Результаты корреляционного анализа

Переменная 1	Переменная 2	Значение r_s	Значение p
ИЛ-6, пг/мл	ЦИК	0,65	0,001
	ТА ЯК	0,92	0,00000
	ИКА	0,40	0,0005
	ИЭА	0,38	0,001
	Протяженность поражения	0,42	0,0003
ЦИК, %	ТА ЯК	0,93	0,00000
	ИКА	0,52	0,018
	ИЭА	0,5	0,021
	Протяженность поражения	0,77	0,00006

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена; p – значимость корреляционных связей.

В рамках данного исследования установлены сильные прямые корреляционные связи ИЛ-6 и ЦИК между собой ($r = 0,65$; $p = 0,001$), а также с тяжестью патологических изменений в толстой кишке (табл. 3). Наиболее высокие корреляционные связи были отмечены между ИЛ-6 и ТА ($r = 0,92$, $p = 0,00000$), ЦИК и ТА ЯК ($r = 0,93$; $p = 0,00000$), ЦИК и протяженностью поражения в толстой кишке ($r = 0,77$; $p = 0,00006$) (см. табл. 3). То есть чем больше распространенность поражения и тяжелее течение ЯК, тем выше уровень ИЛ-6 и ЦИК.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что ИЛ-6 является одним из наиболее активных провоспалительных цитокинов при ЯК, а ЦИК играют важную роль в процессе аутоиммунного воспаления, что согласуется с данными других исследователей [6, 9]. Кроме того, ИЛ-6 и ЦИК отражают тяжесть поражения толстой кишки при ЯК в фазе активного воспаления, так как повышение их концентрации ассоциировано с более тяжелой клинической и эндоскопической картиной болезни, а также с наличием внекишечных проявлений и частым рецидивирующим течением.

Таким образом, активация гуморального иммунитета, сопровождающаяся увеличением образования ИЛ-6 и ЦИК, является неотъемлемой частью патогенеза ЯК. Значительное повышение ИЛ-6 и ЦИК в сыворотке крови у больных ЯК может расцениваться как прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о том, что заболевание может сопровождаться внекишечными проявлениями и иметь тяжелое, часто рецидивирующее течение.

В связи с изложенными выше фактами представляется необходимым дальнейшее изучение показателей иммунного воспаления при язвенном колите для определения прогностических критериев ответа на терапию и ее совершенствования.

Выводы

1. У больных ЯК выявлено значимое повышение концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 и ЦИК. При этом у пациентов с тяжелой атакой заболевания, а также имеющих внекишечные проявления и частые рецидивы выявлены достоверно более высокие уровни данных показателей.

2. Обнаружена значимая взаимосвязь ИЛ-6 и ЦИК между собой, а также с тяжестью атаки ЯК, эндоскопическими изменениями и распространенностью патологического процесса в толстой кишке.

3. Полученные данные позволяют использовать определение уровня ИЛ-6 и ЦИК в сыворотке крови в качестве доступных и информативных методов оценки степени тяжести воспалительного процесса в стенке толстой кишки у пациентов с ЯК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Булатова И.А., Щекотова А.П., Кривцов А.В., Щекотов В.В., Насибуллина Н.И., Калугина Е.А. Фактор некроза опухоли альфа, циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитоз при хроническом гепатите С. Пермский медицинский журнал 2014; 31(2): 68–72.
2. Долгов В.В., Ракова В.В., Колупаев В.Е., Рытикова Н.С. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. М. – Тверь: ООО «Триада» 2007; 320.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология 2017; 59 (1): 6–30.
4. Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И., Зинкевич О.Д., Сафина Н.А., Одинцова А.Х. Иммунный ответ к кишечной микробиоте при воспалительных заболеваниях кишечника. Практическая медицина 2014; 1(77): 103–107.
5. Осадчая О.И., Боярская А.М. Влияние энтеросорбции на развитие гуморальных реакций иммунитета у больных с неспецифическим язвенным колитом. Новости медицины и фармации. Медицина сегодня 2011; 11–12: 371–372.
6. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов C1q и C3d как критерий обострения внекишечных проявлений язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 107 (7): 18–24.
7. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы). Архив внутренней медицины 2017; 4: 252–259.
8. Emmrich J. Monoclonal antibodies and interleukins. Falk Symposium (Innovative concepts in inflammatory bowel disease) 2002; 105: 74.
9. Iqbal T., Stein J., Sharma N., Kulnigg-Dabsch S., Vel S., Gasche C. Clinical Significance of C-Reactive Protein Levels in Predicting Responsiveness to Iron Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency Anemia. Dig Dis Sci 2015; 60(5): 1375–1381.
10. Kaser A., Nieuwenhuis E., Glimcher. Innate immunity in inflammatory bowel disease. Falk symposium 2006; 23–24.
11. Kostić M., Djaković L., Šujić R., Godman B., Janković S. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications. Appl Health Econ Health Policy 2017; 15 (1): 85–93.
12. Lee M. J., Lee J., Choi J. W., Lee C. Interleukin-6 Induces S100A9 Expression in Colonic Epithelial Cells through STAT3 Activation in Experimental Ulcerative Colitis PLoS One 2012; 7(9): e38801. DOI: 10.1371/journal.pone.0038801
13. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2:1041–1048.

Материал поступил в редакцию 16.06.2018