

УДК 616.393

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК КРИТЕРИИ НУТРИЦИОННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ТЯЖЕЛОГО И ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ**Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Кузьмина Т.Н., Князев О.В., Сильвестрова С.Ю., Петраков А.В., Лищинская А.А., Болдырева О.Н.***Московский клинический научный центр, Москва, e-mail: aprilbird@rambler.ru*

В статье раскрывается тема нутриционной коррекции при тяжелом и осложненном течении язвенного колита. Было проведено исследование, целью которого являлось совершенствование нутриционной поддержки при осложненном язвенном колите и интеграция разработанных схем, выработанных на основе патогенетического анализа, в структуру современного лечения язвенного колита. Обследование пациентов проводили в соответствии со стандартом ведения стационарного больного, начиная со сбора жалоб, сбора анамнеза заболевания и анамнеза жизни больного. Всем больным выполняли традиционные лабораторные исследования, методом иммуноферментного анализа проводилось определение концентрации IgG, IgM, IgA, молекул межклеточной адгезии. Оценка активности язвенного колита осуществлялась по известной шкале Мейо (представленной Rachmilewitz в 1989 г.), учитывающей частоту дефекаций, кровопотерю, эндоскопическую оценку состояния толстой кишки и общую оценку состояния больного. Нутриционный статус оценивался по критериям известного алиментационно-волемического диагноза. Отмечено, что при высокой активности язвенного колита повышается уровень С-реактивного белка, величина которого коррелирует с другими иммунологическими параметрами. Учитывая полученные данные, при выборе программ нутриционной поддержки использовали составы, подобранные в зависимости от выраженности иммунных нарушений и степени нутриционной недостаточности. Выводы: 1. При осложненном течении ЯК, приводящем к хирургическому лечению и требующем метаболической коррекции, оценка нутриционного риска может рассматриваться в качестве дополнительного критерия, разрешающего или ограничивающего показания к оперативному лечению. 2. Выраженность нутриционной недостаточности зависит от протяженности поражения, степени тяжести заболевания и активности язвенного колита. 3. Функциональный резерв кишечника является одним из основных факторов, лимитирующих усвоение нутриентов при тяжелом и осложненном язвенном колите. 4. Нутриционная поддержка в схемах лечения осложненного ЯК обязательно должна входить в предоперационную подготовку при срочных и плановых вмешательствах, а также в периоде послеоперационной реабилитации. При этом для выбора сред нутритивной предоперационной подготовки и дополнительной нутриционной реабилитации следует учитывать как степень нутриционной недостаточности, так и активность ЯК.

Ключевые слова: нутриционная поддержка, язвенный колит**THE IMMUNOLOGICAL DISORDERS AS A CRITERION FOR SELECTION NUTRITIONAL SUPPORT IN SEVERE ULCERATIVE COLITIS****Kostyuchenko L.N., Smirnova O.A., Kuzmina T.N., Knyazev O.V., Silvestrova S.Y., Petrakov A.V., Lischinskaya A.A., Boldyreva O.N.***Moscow Clinical Research Centre, Moscow, e-mail: aprilbird@rambler.ru*

In article presented the theme of nutritional support in severe ulcerative colitis. A study was conducted which aimed at improving the nutritional support in ulcerative colitis and integration of schemes elaborated on the basis of pathogenesis into the structure of the treatment of ulcerative colitis. Examination of patients was performed in accordance with the standard of reference for the patient, starting with the collection of complaints, anamnesis of disease and life history of the patient. All patients underwent traditional laboratory tests, enzyme immunoassay was used to determine the concentration of IgG, IgM, IgA, intercellular adhesion molecules. Evaluation of activity of ulcerative colitis was performed according to a known scale Mayo (represented Rachmilewitz 1989), taking into account the frequency of bowel movements bleeding, endoscopic assessment of colonic and a General assessment of the condition of the patient. Nutritional status was evaluated according to the criteria known alimentation-volemic diagnosis. It is noted that the high activity of ulcerative colitis increases the level of C-reactive protein, the magnitude of which correlates with other immunological parameters. Considering the data obtained by choosing nutritional support used the compositions selected depending on the severity of immune disorders and the degree of nutritional deficiency. Conclusions: 1. If complications arise during the ulcerative colitis, leading to surgical treatment and requiring metabolic correction, assessment of nutritional risk can be considered as an additional criterion for permitting or restricting the indications for surgical treatment. 2. The severity of nutritional deficiency depends on the extent of injury, severity disease and activity of ulcerative colitis. 3. The functional reserve of the intestine is one of the main factors limiting the absorption of nutrients in severe and complicated ulcerative colitis. 4. Nutritional support in the treatment of complicated UC must include in preoperative preparation for urgent and planned interventions, as well as in the postoperative period. For nutritional environments preoperative preparation and additional nutritional rehabilitation should be considered as the degree of nutritional deficiency, and the activity of UC.

Keywords: nutritional support, ulcerative colitis

Одним из направлений гастроэнтерологии является совершенствование лечения больных язвенным колитом (ЯК). Актуаль-

ность его обусловлена частотой встречаемости и тенденцией к росту ЯК. По данным разных авторов встречаемость язвенного

колита в России составляет 1,7 чел. на 100000 населения, а распространенность – 22,3 человека на каждые 100 000 жителей. Заболеваемость ЯК в западных странах колеблется в пределах 5–16 новых случаев на 100000, при этом распространенность его составляет 50–220 случаев на 100000 в популяции. При этом нутриционная недостаточность у больных ЯК выявляется по данным К. Loch (2010) в 81%, по данным А.Ю. Барановского, Л.И. Назаренко (2010) – в 70–80%. Степень нутриционной недостаточности различна и зависит от тяжести ЯК [4, 9].

Данные относительно выраженности нутриционной недостаточности при осложненном ЯК скудны, а показания к коррекции алиментационно-волемиических нарушений при тяжёлых и осложнённых формах ЯК и выбор индивидуальных патогенетически обоснованных программ нутриционного лечения остаются предметом дискуссий.

Существуют различные взгляды на методику проведения нутритивной коррекции при тяжелом течении язвенного колита. Ряд исследователей считает, что при недостаточном усвоении нутриентов следует проводить ограниченную нутриционную терапию [5]. Тем не менее большинство авторов считает нутритивную коррекцию обязательной в структуре базисной терапии ЯК тяжёлого течения [8]. В отечественной литературе [1, 2, 3], а также в стандартах РФ (приказ № 406 МЗ РФ от 8 июня 2007 г.) нутриционная коррекция при ЯК является настоятельно рекомендуемой. Белково-энергетическую недостаточность у больных тяжёлым ЯК и водно-электролитные нарушения, требующую нутритивной коррекции, описывают множество авторов [2, 6, 7, 8].

Тем не менее работы по названной теме не внесли определённости в тактику нутриционной терапии при осложнённом язвенном колите (токсическая дилатация толстой кишки, кровотечения, перфорация кишки, а также метаболические осложнения – диспротеинемия, дизэлектролитемия, энергодефицитный диатез и др.).

Не был решён вопрос о связи степени активности ЯК, тяжести состояния пациента, протяжённости поражения толстой кишки и выраженности клинико-лабораторных проявлений белково-энергетической недостаточности (БЭН) при хирургических осложнениях ЯК. Не существовало данных о факторах риска развития осложнений, сопровождающихся тяжёлой нутриционной недостаточностью, до конца не были рассмотрены механизмы её развития, связанные с иммунологическими сдвигами у рассматриваемого контингента, а также

не были выработаны алгоритмы выбора сред для парентерально-энтерального питания. Не рассматривались критериальные подходы к проведению нутритивной терапии с позиций оценки функциональных резервов органов, лимитирующих усвоение, определения состава тела, генетической предрасположенности.

Однако именно такой подход может явиться основой для патогенетической коррекции питательного статуса. Всё это определяет актуальность выбранной темы.

Целью исследования является совершенствование нутриционной поддержки при осложненном язвенном колите и интеграция разработанных схем, выработанных на основе патогенетического анализа, в структуру современного лечения язвенного колита.

Основными задачами исследования являлись:

1) оценка выраженности нутриционной недостаточности у больных осложненным язвенным колитом в зависимости от протяженности поражения, степени тяжести и активности заболевания;

2) исследование функционального резерва кишечника как лимитирующего усвоение органа при осложнённом язвенном колите;

3) изучение клинико-лабораторных параллелей развития нутритивной недостаточности и иммунологических сдвигов и выработка на основании коррелятивного анализа новых критериев оценки нутриционной поддержки и создание модифицированной схемы нутритивной коррекции;

4) сравнение традиционной и модифицированной схем нутриционного лечения осложненного язвенного колита для внедрения наиболее эффективного алгоритма в структуру базисной терапии.

Материалы и методы исследования

Обследование пациентов проводили в соответствии со стандартом ведения стационарного больного, начиная со сбора жалоб (на наличие болевого синдрома, объёма и кратности стула, наличие примесей крови и слизи, а также непереваренных частиц рациона в стуле, наличие отёков, скорость потери массы тела, наличие признаков дегидратации: жажда, снижение объёма выделенной мочи, признаки поливитаминовой недостаточности: ломкость ногтей, сухость кожи, выпадение волос, сглаженные сосочки языка, снижение зрения), сбора анамнеза заболевания и анамнеза жизни больного (с включением аллергоанамнеза и генетического анамнеза у родственников).

Всем больным выполняли традиционные лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови), методом иммуноферментного анализа проводилось определение концентрации IgG, IgM, IgA, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкина-6 и TFR-β в сыворотке крови). Состояние кишечника оценивалось по критериям копрограммы, активности микробиоты

(на основании анализа короткоцепочечных жирных кислот – КЦЖК – в копрофильtrate и функциональному резерву кишечника (по цитруллину), а также анализа кала на скрытую кровь, активности воспалительного процесса (по данным анализа кала на кальпротектин, результатам эндоскопического исследования с биопсией). При этом интегральная степень кишечной недостаточности оценивалась по Т.С. Поповой (1998).

Инструментальные методы обследования, предусмотренные стандартами (УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсиями, рентгенологическое исследование тонкой кишки и компьютерная томография (по показаниям с целью дифференциальной диагностики)), выполнялись традиционными методами. Оценка активности язвенного колита осуществлялась по известной шкале Мейо (представленной Rachmilewitz в 1989г), учитывающей частоту дефекаций, кровопотерю, эндоскопическую оценку состояния толстой кишки и общую оценку состояния больного.

Нутриционный статус оценивался по критериям известного алиментационно-волемического диагноза

(АВД) (табл. 1) и в итоге выражался в балльной оценке нутриционного статуса.

Результаты исследования и их обсуждение

Отмечено, что при высокой активности язвенного колита повышается уровень С-реактивного белка, величина которого коррелирует с другими иммунологическими параметрами (концентрацией IgG, IgM, IgA, молекулами межклеточной адгезии sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3, интерлейкина-6 и TFR-β в сыворотке крови), а также с выраженностью нутриционной недостаточности (рис. 1–3). С-реактивный белок при острой фазе воспалительных изменений ЯК, точнее его концентрация в крови, увеличивается в 10–100 раз. При этом выявлена связь между выраженностью нутритивных изменений (в т.ч. по критериям иммунного статуса) и процентом осложнений ЯК.

Таблица 1

Структура алиментационно-волемического диагноза
(А.С. Ермолов, М.М. Абакумов, 2001, Б.С. Брискин, Л.Н. Костюченко, 2006 и др.)

Структура алиментационно-волемического диагноза	
1.	Степень дизгидрии
2.	Волемические нарушения и кислотно-основное состояние
3.	Степень выраженности электролитных нарушений
4.	Дефициты циркулирующего белка, гемоглобина, альбумина
5.	Оценка трофологического статуса по визуальным и антропометрическим данным
6.	Потребности организма в пластическом и энергию несущих компонентах
7.	Определение состояния и функционального резерва органов, лимитирующих усвоение корректирующих сред: а) степень кишечной недостаточности, в т.ч. оценка экосистемы кишечника (микробиоты); б) состояние белково-синтетической функции печени; в) несостоятельность поджелудочной железы, билиарной системы; г) выделительная функция почек; д) возможности сердечно-сосудистого русла
8.	Прогнозирование и расчет нутриционного риска и нутриционной устойчивости

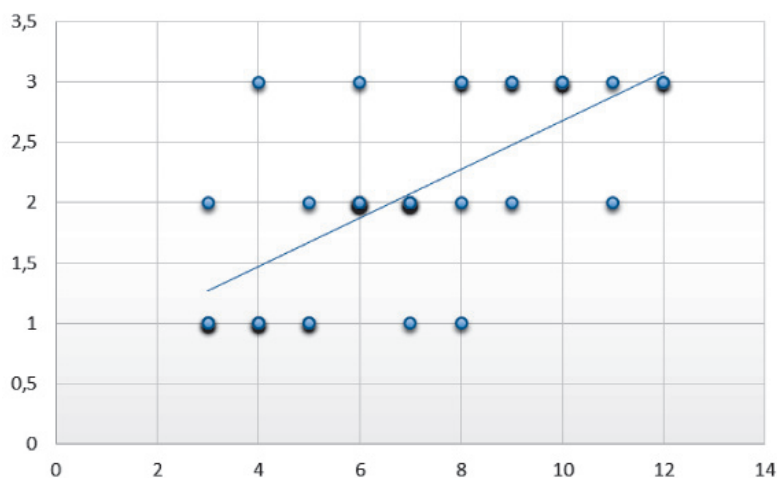


Рис. 1. Корреляция уровня С-реактивного белка со степенью нутриционной недостаточности

Параметры алиментационно-волемического диагноза	Иммунный статус	
Лёгкая степень нутриционной недостаточности: альбумин и общий белок крови в норме, функциональный резерв печени сохранён. (АСТ, АЛТ, ГГТП в пределах нормы), трофологическая недостаточность 1 степени	СРБ ИЛ-6 sICAM-1 sICAM-2 sICAM-3 IgG IgM IgA TFR-β	N или ↑ N N N N N или ↑ N или ↑ N или ↑ N
Умеренная степень нутриционной недостаточности: белково-энергетическая недостаточность; дисфункция поджелудочной железы и билиарной системы, нарушение функции печени без выраженных дезинтоксикационных нарушений органа, функция почек сохранена, трофологическая недостаточность 1–2 степени	СРБ ИЛ-6 sICAM-1 sICAM-2 sICAM-3 IgG IgM IgA TFR-β	↑↑ N N N N ↑↑ ↑↑↑ ↑↑ ↑↑
Тяжёлая степень нутриционной недостаточности: выраженная белково-энергетическая недостаточность (дефициты белка, альбумина); сниженный функциональный резерв органов, лимитирующее усвоение нутриентов; дисфункция поджелудочной железы и билиарной системы, снижение выделительной функции почек, сниженные возможности сердечно-сосудистого русла, III степень волемических и электролитных нарушений, трофологическая недостаточность 3 степени	СРБ ИЛ-6 sICAM-1 sICAM-2 sICAM-3 IgG IgM IgA TFR-β	↑↑↑ N или ↑↑↑ N N N ↑↑ ↑↑↑ ↑↑ ↑↑

Рис. 2. Связь иммунологических сдвигов с нутриционной недостаточностью

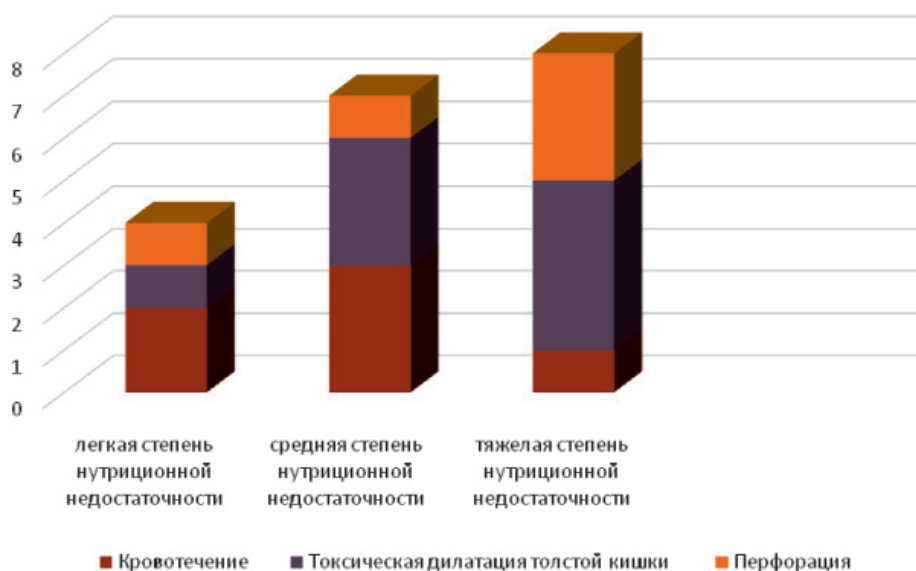


Рис. 3. Связь между выраженностью нутритивных изменений и процентом осложнений ЯК

Выявлено, что при выраженной нутриционной недостаточности (30–40 баллов по критериям АВД), сопровождавшей осложнённый ЯК, наиболее выраженные из-

менения имели иммуноглобулины М, вероятно за счет острого воспаления, а уровень интерлейкина-6 практически не изменялся. Показатель TNF существенно отклонялся от

нормы при тяжёлом и особенно при осложнённом течении язвенного колита с выраженностью нутриционной недостаточности в 25–40 баллов. 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. При анализе полученных данных установлено, что наиболее информативными иммунокритериями, характеризующими нутриционную недостаточность (НН), зависящую от активности ЯК, явились: СРБ, IgM и молекула адгезии sICAM-1.

Учитывая полученные данные, при выборе программ нутриционной поддержки использовали составы, подобранные в зависимости от выраженности иммунных нарушений и степени нутриционной недостаточности.

По предварительным данным у 31 больного (находились на обследовании в период с 2010 по 2015 гг.) была проведена оценка нутриционного статуса как традиционным методом, так по наиболее информативным в этом отношении критериям иммунного статуса. Выявленные корреляции позволили заключить, что при срочных операциях по поводу осложнённого ЯК в ряде случаев для уточнения готовности пациента к операции с точки зрения нутриционного статуса достаточно определять СРБ, IgM и содержание молекул адгезии sICAM-1. Нутриционная подготовка обеспечивает снижение хирургических осложнений в послеоперационном периоде с 27 до 5–6%. Это практически совпадает с данными известных исследователей, когда срочная колэктомия, выполненная на фоне восстановления «физического и нутритивного статуса», снижает летальность с 30 до 1% [6, 8].

В дальнейшем при рутинном ежегодном обследовании оперированных пациентов, а также у больных, готовящихся к плановой операции, необходима тщательная оценка нутриционного статуса по критериям АД.

Для выбора сред для коррекции нутритивной недостаточности в предоперационном периоде мы пользовались, как правило, как иммунологическими параметрами, так и критериями активности ЯК и функциональное состояние кишечника (по сывороточному цитруллину и КЦЖК копрофильтрата). При высокой актив-

ности, которая сопровождалась значительными иммунологическими сдвигами и нормальным уровнем цитрулина сыровотки крови использовали иммуносупрессивные среды (модулен в количестве сипинга). В случаях, когда иммунологические сдвиги были неоднозначны, а содержание цитрулина в сыровотке крови было низким, что отражало синдром кишечной недостаточности, который в ряде случаев сочетался с множеством сопутствующих факторов (септические состояния, перитонит и пр.), средами выбора являлись иммунонейтральные смеси (пептамен). Низкое содержание КЦЖК копрофильтрата отражало снижение метаболической активности микрофлоры и наблюдалось у всех рассмотренных больных, что объяснялось тяжелой атакой язвенного колита и требовало коррекции пробиотическими препаратами.

Выводы

1. При осложнённом течении ЯК, приводящем к хирургическому лечению и требующем метаболической коррекции (кровотечение, перфорация толстой кишки, токсическая дилатация), оценка нутриционного риска может рассматриваться в качестве дополнительного критерия, разрешающего или ограничивающего показания к оперативному лечению (в случае срочных и плановых операций).

2. Выраженность нутриционной недостаточности зависит от протяженности поражения, степени тяжести заболевания и активности язвенного колита.

3. Функциональный резерв кишечника является одним из основных факторов, лимитирующих усвоение нутриентов при тяжёлом и осложнённом язвенном колите.

4. Достоверно информативными сокращёнными маркерами нутриционной недостаточности, наряду с углубленной её оценкой по критериям АД, у больных язвенным колитом осложнённого течения могут быть следующие иммунологические параметры: СРБ, IgM и концентрация молекул адгезии sICAM-1.

5. Нутриционная поддержка в схемах лечения осложнённого ЯК обязательно должна входить в предоперационную подготовку при срочных и плановых вмешательствах, а также в периоде послеоперационной реабилитации. При этом для выбора сред нутритивной предоперационной подготовки и дополнительной нутриционной реабилитации следует учитывать как степень нутриционной недостаточности, так и активность ЯК.

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Левин Л.А. Лечебное питание больных после операций на органах пищеварения. – СПб.: Диалект, 2006 – 155с.
2. Барановский А.Ю. Восстановительное лечение больных после операций на органах пищеварения. – СПб.: Фолиант, 2002. – 576 с.
3. Костюченко Л.Н. Национальное руководство по парентеральному и энтеральному питанию. – 2013.
4. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – 496 с.
5. Mi-Kyung and Mi-Young Park Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view // Word J Gastroenterol Feb 21. – 2013. – № 19(7). – P. 994–1004 (published online).
6. Orit Ianco, HagitTulchinsky, Michal Lusthaus, Amos Ofer, Erwin Santo, NachumVaisman and Iris Dotan. Diet of patients after pouch inflammation // Word J Gastroenterol Oct 14. – 2013. – № 19(38). – P. 6458–6464 (published online).
7. Tan B., Qian J.-M. Inflammatory bowel disease and nutrition support therapy // Chinese Journal of Clinical Nutrition. – 2013. – № 21 (2). – P. 103–106.
8. Alfredo Jose Lucendo and Livia Cristina De Rezen-do. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease // Word journal of gastroenterology. – 2009. – May 7, 15(17). – P. 2081–2088.
9. Travis S.P.L., Farrant J.M., Ricketts C., et al Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. – 1996. – № 38. – P. 905–10.

References

1. Baranovskij A.Ju., Kondrashina Je.A., Levin L.A. Lechebnoe pitanie bolnyh posle operacij na organah pishhevareniya. S.-Peterburg: Dialekt, 2006 155 p.
2. Baranovskij A.Ju. Vosstanovitelnoe lechenie bolnyh posle operacij na organah pishhevareniya. S.-Peterburg: Foliant, 2002. 576 p.

3. Kostjuchenko L.N. Nacionalnoe rukovodstvo po parenternalnomu i jenternalnomu pitaniju, 2013
4. Kostjuchenko L.N. Nutricionnaja podderzhka v gastrojenterologii M.: Izdatelstvo BINOM, 2012. 496 p.
5. Mi-Kyung and Mi-Young Park Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view. Word J Gastroenterol Feb 21, 2013; 19(7): 994–1004 (published online).
6. Orit Ianco, HagitTulchinsky, Michal Lusthaus, Amos Ofer, Erwin Santo, NachumVaisman and Iris Dotan. Diet of patients after pouch inflammation. Word J Gastroenterol Oct 14, 2013; 19(38): 6458-6464 (published online).
7. Tan, B., Qian, J.-M. Inflammatory bowel disease and nutrition support therapy (2013) Chinese Journal of Clinical Nutrition, 21 (2), pp. 103–106.
8. Alfredo Jose Lucendo and Livia Cristina De Rezen-do. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. Word journal of gastroenterology. May 7, 2009; 15(17): 2081–2088.
9. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, et al Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. 1996; 38: 905–10.

Рецензенты:

Лычкова А.Э., д.м.н., начальник по научно-исследовательской и патентно-изобретательской работе, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;

Ручкина И.Н., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.