

O. N. Минушкин, Э. Э. Арутюнян, М. Д. Ардатская

ПОЗВОЛЯЕТ ЛИ ИЗУЧЕНИЕ КОРТОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ВЫБРАТЬ ФАРМПРЕПАРАТ ДЛЯ АДЕКВАТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

УНЦ МЦ УДП РФ, Москва

◆ Для обоснования выбора фармакологических средств для адекватного лечения больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) по данным изучения короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в фекалиях обследованы 75 больных до и после лечения. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

Результаты работы показали, что у больных НЯК с достигнутой ремиссией при лечении препаратами 5-АСК отмечается тенденция к нормализации количественного и качественного состава КЖК, что четко согласуется с динамикой клинико-инструментальных данных. В группе больных с исходно более выраженным нарушением качественного состава кислот в кале монотерапия 5-АСК была неэффективна. Определены сочетания исходно выявляемых показателей, которые могут служить опорными критериями при выборе комбинированной терапии. Изменение установленных показателей в процессе лечения позволяет рассматривать их в качестве критерия эффективности или резистентности проводимой терапии, что позволяет использовать их для своевременной коррекции лечения указанного заболевания.

◆ To substantiate the choice of pharmacological agents for adequate therapy of patients with nonspecific ulcerative colitis (NSUC) according to the data of study of short-chain fatty acids (SCFA) in feces, 75 patients were examined before and after treatment. A control group consisted of 35 apparently healthy persons.

The study showed that patients with NSUC at remission achieved after treating with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) tended to normalize the quantitative and qualitative composition of SCFA, which agrees with clinical and instrumental data. Monotherapy with 5-ASA was ineffective in patients with more pronounced baseline disorders of the qualitative pattern of the acids in the feces. The combinations of initially revealed indices which can serve as criteria in the choice of combined therapy are defined. The alteration of the established indices during treatment permits one to consider them as criteria of efficacy or resistance to therapy which allows them to be used for timely correction of the treatment of above diseases.

Целью любого терапевтического воздействия является купирование воспаления, достижение ремиссии и поддержание ее на максимально возможный срок. Для лечения неспецифического язвенного колита (НЯК) применяют 3 основные группы лекарственных средств: салазопрепараты (сульфасалазин, салазопиридин, салазодиметоксин), препараты 5-аминосалициловой кислоты — 5-АСК (месалазин и его аналоги с коммерческими названиями салофальк, мезакол, пентаса и др.) и кортикостероидные гормоны [5].

Выбор того или иного препарата и его лечебная доза определяются в зависимости от выраженности клинических симптомов, общего состояния пациента, локализации и активности воспалительного процесса. Как правило, лечение начинается с назначения сульфасалазина или препаратов 5-АСК (за исключением тяжелых и распространенных форм НЯК). Однако, по данным литературы, около 20% больных оказываются резистентными к проводимой терапии [2]. Для преодоления резистентности последовательно увеличивают дозу аминосалицила-

тов, назначают кортикостероидные препараты, а в случае их неэффективности — препараты резерва, иммуносупрессоры. При этом подбор терапии происходит опытным путем на протяжении длительного времени и основывается чаще всего на динамике клинических симптомов. Этих критериев явно недостаточно для подбора индивидуального лечения. В последнее время определены критерии резистентности по данным HLA-типовирования, изучения цАМФ в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), индексов пролиферации, иммuno-логических исследований [2]. Однако эти исследования не могут проводиться у широкого круга больных и не могут быть использованы в качестве скрининговых тестов для оценки эффективности и своевременной коррекции проводимого лечения.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск дополнительных критериев, позволяющих выбрать оптимальную тактику лечения и корректировать проводимую терапию. Возможно, эти вопросы могут быть решены на основе изучения короткоцепочечных

жирных кислот (КЖК) в фекалиях методом газохроматографического анализа у больных НЯК.

С этой целью обследовано 75 больных НЯК в фазе обострения. Возраст пациентов колебался от 18 до 74 лет, мужчин было 35, женщин — 40. У 15 человек имелось тотальное поражение толстой кишки, у 25 — левостороннее и у 35 — дистальное поражение в форме проктосигмита. Диагноз НЯК был верифицирован эндоскопически и морфологически. На основании клинических данных у 32 больных был диагностирован НЯК легкой и у 43 — средней степени тяжести. Эндоскопическая активность была определена как минимальная у 20 человек, умеренная — у 43 и резко выраженная — у 12 (по Truelove S. C., 1981). Контрольную группу составили 35 здоровых человек.

Больным проводили лечение препаратами 5-АСК в дозе 3—4 г в сутки в течение 28—30 дней. Критерием эффективности лечения служила динамика основных клинических симптомов и эндоскопических данных через 30 дней.

По результатам оценки эффективности лечения (клиническим и эндоскопическим) больные ретроспективно были распределены на 2 группы: 1-я — наступление клинической и эндоскопической ремиссии или наступление ремиссии по одному из показателей и стихание процесса по другому на фоне монотерапии 5-АСК (45 человек); 2-я — незначительная динамика основных клинических и эндоскопических симптомов или отсутствие ее на фоне монотерапии 5-АСК (30 человек). У 5 больных ремиссия была достигнута только на фоне повышения дозы 5-АСК до максимальной, эти пациенты были отнесены в 1-ю группу. Пациентам 2-й группы (после неэффективной монотерапии 5-АСК) было назначено комплексное лечение: на фоне приема 5-АСК 12 больных дополнительно получали гидрокортизон (125 мг в микроклизмах в течение 12 дней), 11 — препарат энтеросан¹ (0,9 г в сутки в течение 30 дней), 7 — метронидазол (0,75 г в сутки в течение 25 дней).

Методом газожидкостного хроматографического анализа [7] у всех больных были определены КЖК C_2-C_6 в кале до и после лечения.

У больных с НЯК исходно отмечалось повышение абсолютного содержания как отдельных кислот, так и их суммарного количества по сравнению с нормой, что может быть связано с увеличением метаболической активности анаэробной микрофлоры и со снижением утилизации кислот колоноцитами и самой микрофлорой. В качественном составе КЖК до лечения отмечается снижение доли уксусной кислоты за счет повышения долей пропионовой, масляной и изовалериановой кислот. После лечения препаратами 5-АСК выявлено снижение абсолютного суммарного содержания КЖК за счет уменьшения концентрации отдельных кислот, в частности уксусной, пропионовой и масляной, отмечается тенденция к формированию нормального профиля КЖК. Это связано, по всей вероятности, с изменением метаболической активности анаэробных популяций, с увеличением количества абсорбирующих единиц (функционирующих колоноцитов) и с нормализацией пассажа по толстой кишке. Подобные изменения подтверждаются при изучении относительного (частотного) содержания КЖК с длиной углеродной цепи C_2-C_4 и отношения изокислот к кислотам с неразветвленной цепью. Изменение соот-

ношения кислот C_2-C_4 сопровождается нормализацией окислительно-восстановительного потенциала среды на фоне лечения 5-АСК, что способствует активизации облигатной микрофлоры. Максимальные изменения наблюдаются у анаэробных популяций — продуцентов пропионовой и масляной кислот и у родов аэробных и анаэробных бактерий, обладающих протеолитической активностью с продукцией изомеров КЖК [12]. Представленные изменения содержания КЖК четко согласуются с динамикой результатов клинических, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне лечения (снижение частоты дефекаций, улучшение консистенции кала, восстановление целостности СОТК по данным эндоскопии) и, следовательно, могут служить критериями эффективности лечебной коррекции.

При сопоставлении содержания КЖК в фекалиях у больных 1-й и 2-й групп ретроспективно до и после лечения оказалось, что в группе больных с отсутствием положительного эффекта монотерапии 5-АСК (2-я группа) исходно отмечались более низкие показатели абсолютного содержания КЖК, как суммарного, так и отдельных кислот. В качественном составе КЖК у больных изучаемых групп также имелись различия: во 2-й группе доли пропионовой и масляной кислот были выше данных показателей в 1-й группе, отмечена тенденция к снижению уровня изокислот. Эти отклонения подтверждались и при определении профилей кислот с длиной углеродной цепи C_2-C_4 , анаэробных индексов (АИ) и соотношения изокислот к кислотам. Во 2-й группе больных изменения качественного состава КЖК носили более грубый характер и достоверно отличались от группы нормы и группы с положительным эффектом монотерапии 5-АСК: отмечалось снижение доли уксусной кислоты и значимое повышение долей пропионовой и масляной кислот, смешение АИ в более отрицательную область. Эти изменения, вероятно, связаны с более выраженным нарушениями со стороны метаболической активности анаэробной микрофлоры и со снижением функциональных возможностей колоноцитов во 2-й группе больных. Мы отнесли это к неблагоприятным прогностическим признакам в отношении эффективности монотерапии 5-АСК. В группе больных с достигнутой ремиссией после монотерапии 5-АСК имеется тенденция к формированию нормального профиля (рис. 1). У них же отмечается нормализация окислительно-восстановительного потенциала среды, что создает благоприятные условия для активизации облигатной микрофлоры. У больных 2-й группы было отмечено усугубление имеющихся нарушений в качественном и качественном составе КЖК в процессе лечения (рис. 2). Возможно, это связано с усилением активности НЯК на фоне затянувшегося обострения и усугублением морффункциональных нарушений в эпителии СОТК, а следовательно, и "метаболического блока" окисления масляной кислоты в колоноцитах, который в свою очередь инициируется и (или) усугубляется интестинальной потерей жидкости и нарушением обмена ионов Na^+ и H^+ , в регуляции которых через цАМФ-зависимые системы участвует пропионовая кислота [2, 4, 6, 10, 12].

Необходимо отметить, что у больных в группе неэффективного лечения 5-АСК нарушение соотношения изокислоты/кислоты с неразветвленной цепью до и после лечения смешалось разнонаправленно. Мы предположили, что распределение показателей таким образом может быть связано с различной распространенностью и

¹Энтеросан — это природная смесь высущенной гомогенной массы покровной пластины мускульного желудка птицы, состоящей из застывшего секрета простых желез и покровного эпителия. Он оказывает бактериостатическое действие на грамположительные микроорганизмы (уменьшает процессы гниения и брожения), адсорбирующую и антитоксическое действие на энтеропатогенные бактерии.

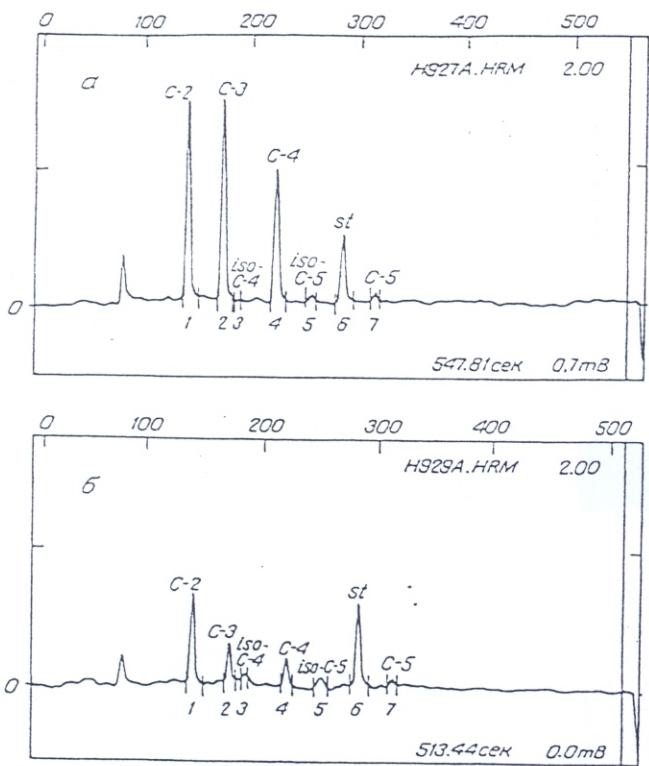


Рис. 1. Хроматограмма разделения КЖК в кале больной Р., 51 года. НЯК, дистальное поражение (проктосигмоидит), хроническое рецидивирующее течение, в стадии обострения, средней степени тяжести, умеренной степени активности. Положительный эффект на фоне лечения препаратом 5-АСК в дозе 4 г/сут. Здесь и на рис. 2–5: С-2 — уксусная кислота; С-3 — пропионовая кислота; iso-C-4 — изомасляная кислота; С-4 — масляная кислота; iso-C-5 — изовалериановая кислота; С-5 — валериановая кислота; iso-C-6 — изокапроновая кислота; С-6 — капроновая кислота. а — до лечения; б — после лечения.

степенью активности НЯК у обследуемых больных. Как было установлено ранее [1], качественный состав КЖК у больных с различной распространенностью и активностью язвенного колита изменяется разнородно, но отличие показателей может нивелироваться при усредненном расчете по эффективности проводимой терапии. Действительно, при дальнейшем анализе полученных данных оказалось, что группа больных НЯК с отсутствием положительного эффекта от монотерапии 5-АСК может быть разделена на 3 подгруппы с различными типами изменения состава КЖК. При этом важно, что больные в этих подгруппах получали разную комбинированную терапию. Каждая из подгрупп имела характерные особенности в содержании КЖК. При ретроспективной оценке профилей КЖК С₂—С₄, АИ и отношения изокислот к кислотам с неразветвленной цепью до и после лечения было выявлено, что в 1-й подгруппе больных изначально отмечалось резкое снижение доли уксусной кислоты на фоне значительного повышения содержания пропионовой и масляной кислот, что отражалось в смещении АИ в резко отрицательную область. При этом содержание изокислот снижалось, а соотношение iso-C₃/C₃ превышало нормальные показатели в 6 раз (рис. 3, а). Изменения показателей уровня КЖК в этой группе могут быть связаны с нарушением муцинообразования, дифференцировки и пролиферации эпителиоцитов СОТК и нарушением состава и функциональной активности микрофлоры толстой кишки. В результате этого просветная микробная flora и (или) продукты ее жизнедеятельности получают доступ к слизистой оболочке через нарушенный слизистый барьер, где они активируют воспалительные клетки. В ответ эти клетки секретируют цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, протеазы, окись

азота и активные кислородные радикалы, закрепляя воспалительный ответ [11]. При этом нарушенное регулирование местного (СОТК) и системного звеньев иммунной системы приводит к активации самоподдерживающего воспалительного каскада. Этот каскад может вовлекать в себя некоторые или все провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. Имеются несколько свидетельств нарушения регуляции баланса про- и противовоспалительных регулирующих цитокинов и субпопуляций Т-хелперных лимфоцитов при хроническом кишечном воспалении [2, 11]. Увеличение всасывания бактериальных агентов, нарушение симбионтных отношений между микрофлорой и организмом оказывают стимулирующее влияние на иммунную систему, но сдерживают процессы регенерации. Данная подгруппа больных получала комбинированное лечение препаратами 5-АСК в дозе 3 г/сут и гидрокортизоном 125 мг с выраженным положительным эффектом. Очевидно, у больных этой подгруппы ведущее место в формировании активности процесса играли аутоиммune нарушения, что и отразилось в резистентности к монотерапии 5-АСК и положительном эффекте от применения глюкокортикоидов, который выражается в тенденции к формированию нормального соотношения кислот с длинной углеродной цепью С₂—С₄, изокислот и кислот с неразветвленной цепью, а также в нормализации АИ после лечения (рис. 3, б).

Во 2-й подгруппе больных до лечения отмечалось более умеренное снижение доли уксусной кислоты на фоне повышения содержания пропионовой и особенно масляной кислот, в соотношении изокислот/кислоты с неразветвленной углеродной цепью превалировали изомеры кислот (рис. 4, а). По всей вероятности, это происходит за счет изменения внутрипросветной среды и активизации анаэробной (род Clostridium) микрофлоры, обладающей сильной протеолитической способностью [10, 11]. Это подтверждает положительный эффект проводившегося лечения 5-АСК в дозе 4 г в сутки и метро-

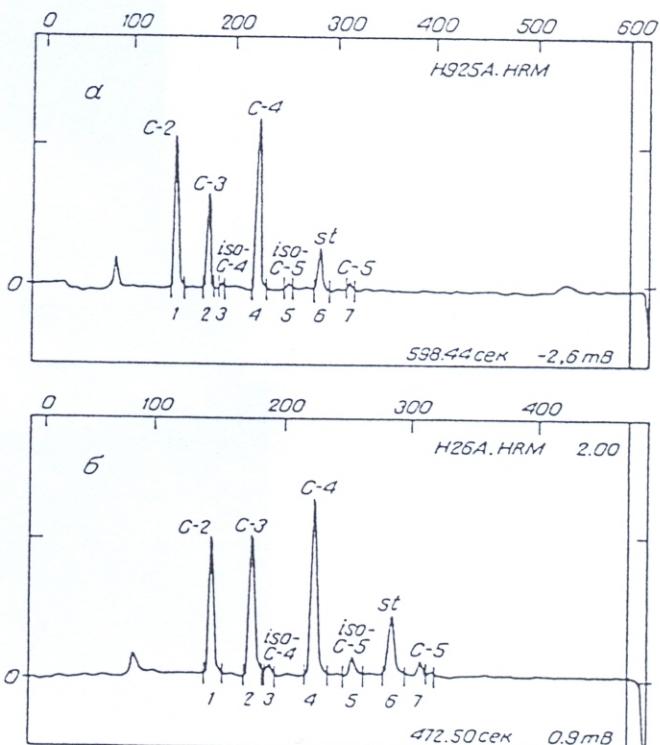


Рис. 2. Хроматограмма разделения КЖК в кале больного П., 37 лет. НЯК, левостороннее поражение, хроническое рецидивирующее течение, в стадии обострения, средней степени тяжести, умеренной степени активности. Отсутствие положительного эффекта при монотерапии препаратом 5-АСК в дозе 4 г/сут.

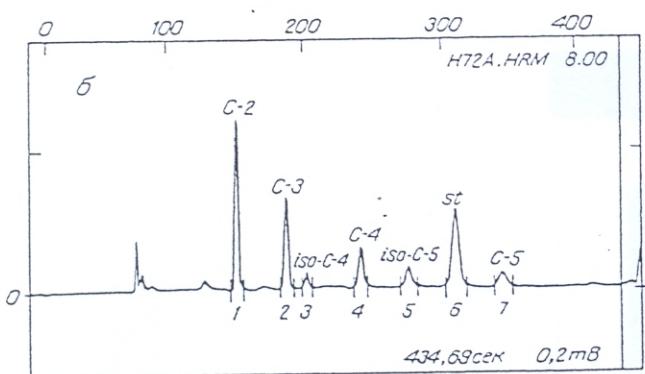
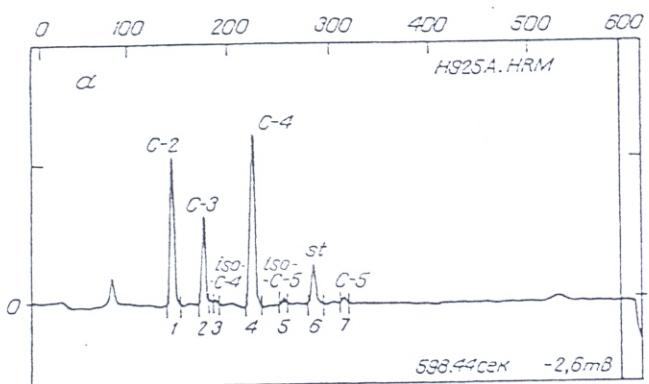


Рис. 3. Хроматограмма разделения КЖК в кале больного П., 37 лет. НЯК, левостороннее поражение, хроническое рецидивирующее течение, в стадии обострения, средней степени тяжести, умеренной степени активности. Отсутствие положительного эффекта при монотерапии препаратом 5-АСК в дозе 4 г/сут. Положительный эффект после включения в схему лечения гидрокортизона в дозе 125 мг в микроклизмах № 12.

нидазолом в дозе 0,75 г в сутки, который относится к числу важнейших средств для лечения воспалительных процессов с участием анаэробной инфекции [9]. На фоне комбинированного лечения значительно снижалась доля масляной кислоты и изокислот, повышалась доля уксусной кислоты и нормализовался окислительно-восстановительный баланс среды, что отражалось в повышении АИ и создавало благоприятные условия для активизации облигатной микрофлоры (рис. 4, б).

У больных 3-й подгруппы до лечения отмечалось относительно небольшое снижение доли уксусной кислоты за счет повышения в основном доли пропионовой, доля масляной кислоты была повышена незначительно, уровень изокислот резко снижен (рис. 5, а). Ремиссия у данной подгруппы больных была достигнута на фоне комбинированной терапии 5-АСК в дозе 4 г в сутки и энтеросаном в дозе 0,9 г в сутки. После лечения снижалось частотное содержание пропионовой кислоты (которая является метаболитом жизнедеятельности как сапрофитных штаммов бактериоидов, так и условно-патогенных, изменяются профили уксусной и масляной кислот с тенденцией к нормальному профилю и, что особенно важно, к нормализации окислительно-восстановительного потенциала среды (рис. 5, б). До лечения АИ был смещен в более отрицательную по сравнению с нормой область, однако после лечения наблюдается тенденция к выравниванию данного показателя, что свидетельствует о изменении анаэробно-аэробных взаимоотношений. Это связано в первую очередь с изменением качественного состава микроорганизмов, а именно с элиминацией условно-патогенной аэробной микрофлоры, а также с улучшением состояния преэпителиального гликокаликского слоя.

Таким образом, у больных НЯК с достигнутой ремиссией при лечении препаратами 5-АСК отмечается тенденция к нормализации количественного и качественно-

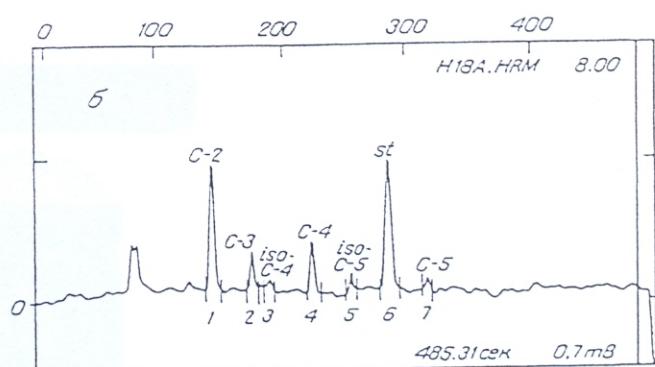
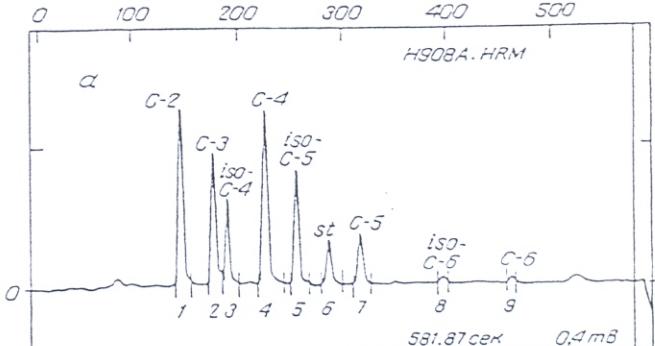


Рис. 4. Хроматограмма разделения КЖК в кале больного Т., 63 лет. НЯК, дистальное поражение (проктосигмоидит), хроническое рецидивирующее течение, в стадии обострения, средней степени тяжести, умеренной степени активности. Положительный эффект на фоне комплексной терапии препаратом 5-АСК в дозе 4 г/сут и метронидазолом в дозе 0,75 г/сут.

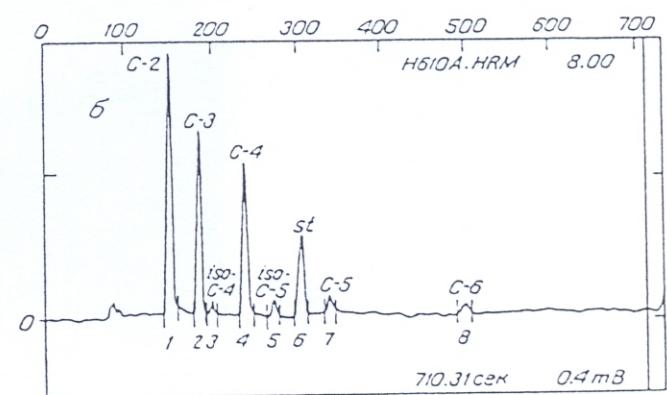


Рис. 5. Хроматограмма разделения КЖК в кале больной С., 43 лет. НЯК, левостороннее поражение, хроническое рецидивирующее течение, в стадии обострения, легкой степени тяжести, умеренной степени активности. Положительный эффект на фоне комплексной терапии препаратом 5-АСК в дозе 4 г/сут и энтеросаном в дозе 0,9 г/сут.

го состава КЖК, что четко согласуется с динамикой клинических, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В группе больных с исходно более выраженным нарушениями качественного состава кислот и АИ в кале (уменьшение доли уксусной кислоты ниже 0,555 ед., повышение долей пропионовой и масляной кислот выше 0,215 и 0,230 ед. соответственно, снижение АИ до -0,802 и более) монотерапия 5-ACK в дозе 4 г в сутки в течение 30 дней была неэффективна. Данные нарушения в составе КЖК свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе дальнейшего лечения препаратами 5-ACK в избранной дозе и требуют либо повышения дозы препарата, либо проведения комбинированной терапии.

При выборе комбинированной терапии опорными критериями могут служить следующие исходно выявляемые сочетания показателей:

— при снижении доли уксусной кислоты до 0,412 и ниже, повышении долей пропионовой (до 0,265 и выше) и масляной (до 0,308 и выше) кислот, смещении АИ до -1,372 ед. и повышении соотношения изо- C_3/C_5 до 9,216 целесообразно назначение комбинированной терапии препаратами 5-ACK и глюококтикоидами;

— при снижении доли уксусной кислоты до 0,492 на фоне повышения содержания пропионовой (до 0,231) и особенно масляной кислот (0,265) и смещении соотношения изокислоты/кислоты с неразветвленной углеродной цепью в сторону изомеров кислот в комбинированную терапию целесообразно включить антимикробные средства (метронидазол);

— при изменении профилей C_2-C_4 кислот за счет повышения в основном доли пропионовой кислоты (до 0,248 и выше) на фоне незначительных колебаний долей

уксусной и масляной кислот и значительного снижения уровня изокислот в лечении больных НЯК оправдано назначение пробиотиков типа энтеросана, т. е. восстанавливающих полноценное состояние преэпителиального защитного слоя СОТК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Э. Э., Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. // Кримев. мед. — 2002. — № 1. — С. 35–39.
2. Белоусова Е. А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
3. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий: Пер. с англ. — М., 1982.
4. Дубинин А. В., Бабин В. Н., Раевский П. М. // Клин. мед. — 1991. — № 7. — С. 24–28.
5. Елизаветина Г. А., Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. // Клин. вестн. — 1998. — № 2. — С. 22–25.
6. Ерошкина Т. Д. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 4. — С. 28–34.
7. Иконников Н. С., Ардатская М. Д., Дубинин А. В. и др. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C_2-C_7 методом газожидкостной хроматографии. — Пат. № 2145511 от 9.04.1999 г. РФ.
8. Медицинская микробиология / Под ред. В. И. Покровского, У. К. Поздеева. — М., 1999. — С. 248–268.
9. Падейская Е. Н. // Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, № 21. — С. 1414–1424.
10. Roediger W. E. W. // Dis. Colon Rect. — 1990. — Vol. 33, N 10. — P. 858–862.
11. Sartor M. D. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, N 12. — P. 58–65.
12. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium / Comp. by W. Scheppach. — Strasbourg, 1993.