

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК И ТАКТИКА ВЫБОРА ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПО СОДЕРЖАНИЮ ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КАЛЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ

М.Д. Ардатская, Э.Э. Арутюнян, О.Н. Минушкин

(Кафедра гастроэнтерологии учебно-научного центра Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва)

Изучено содержание летучих жирных кислот (ЛЖК) в фекалиях и сыворотке крови больных неспецифическим язвенным колитом на фоне терапии препаратами 5-АСК (пентаса, салофальк) и использовать их в оценке эффективности и выборе терапии. Исследовали 26 больных неспецифическим язвенным колитом на фоне патогенетической терапии. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц. Методом газожидкостного хроматографического анализа определены ЛЖК в кале и сыворотке периферической крови у больных и здоровых. Результаты работы показали, что абсолютное и относительное содержание ЛЖК в биологических субстратах, анаэробные индексы, соотношение концентрации изомеров кислот и неразветвленных кислот, коэффициенты доминирования долевого участия пропионовой и масляной кислот в кале согласуются с клинико-лабораторными показателями тяжести течения патологического процесса. Изменение установленных параметров в процессе лечения позволяет рассматривать их в качестве критериев эффективности или резистентности терапии. Это позволяет использовать их для своевременной коррекции лечения неспецифического язвенного колита.

Ключевые слова: летучие жирные кислоты, неспецифический язвенный колит, диагностика, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Современная диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) базируется на совокупности клинических, рентгеноэндоскопических и гистологических данных.

Эндоскопические и морфологические данные — наиболее достоверные критерии активности патологического процесса при неспецифическом язвенном колите (НЯК) как тесты оценки эффективности лечения. Однако их получение в нужное время и в необходимом объеме не всегда возможно вследствие инвазивности используемых методов, сложности подготовки и исследования больных. Препарат же и его дозы подбираются обычно опытным путем на протяжении длительного времени, чаще всего на основе динамики клинических симптомов.

Кроме того, установление резистентности терапии требует использования дорогостоящих методик (НЛА-типирование, цАМФ в биоптатах слизистой оболочки, определение индексов пролиферации, иммунологические исследования и др.) [1].

Именно поэтому необходимы дополнительные неинвазивные методы диагностики, позволяющие получить объективные данные в любой момент ведения больного и адекватно корригировать ле-

чение. Одним из них может быть метод газохроматографического анализа летучих жирных кислот (ЛЖК), к которым относят группу монокарбоновых кислот (С₂ — С₆), образующихся в результате сбраживания сахаров и утилизации пептидов анаэробами.

ЛЖК выполняют многочисленные функции: регулируют ионный обмен, микроциркуляцию, секрецию слизи, ингибируют рост патогенной микрофлоры, активируют местный иммунитет, восполняют энергетические потребности эпителия, влияют на пролиферацию и дифференцировку колоноцитов [3, 6, 7] и могут служить отображением различных процессов в толстой кишке.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания ЛЖК в фекалиях и сыворотке крови у больных НЯК на фоне терапии препаратами ацетил-5-аминосалициловой кислоты — 5-АСК (пентаса, фирмы «Ferring Pharmaceuticals B.V.», фирмы «Dr. Falk Pharma GmbH») и их использование в оценке эффективности и выборе терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 26 больных НЯК в фазе обострения и на фоне лечения. Возраст пациентов —

22–73 года. Мужчин было 11, женщин – 15.

У 15 (57,8%) больных диагностирован НЯК легкой степени тяжести, у 11 (42,2%) – средней; у 6 (23,1%) имелось тотальное поражение, у 5 (19,1%) – левостороннее, у 15 (57,8%) – дистальное (в форме проктосигмоидита). Диагноз верифицирован эндоскопически и морфологически.

Контрольную группу составили 35 здоровых лиц.

Больных лечили препаратами 5-АСК по 3–4 г/сут 28–30 дней. У 8 (30,8%) пациентов после эндоскопического контроля лечение продолжали 14–28 дней в дозе 1,5–2,0 г/сут.

Критериями эффективности лечения служили: динамика основных клинических симптомов и эндоскопических данных через 30 дней. Проводили также общий анализ крови, мочи, кала и контроль биохимических показателей крови до и после лечения.

По результатам оценки эффективности лечения (клиническим и эндоскопическим) больные составили 2 группы:

– 1-я – 17 (65,4%) больных, у которых наступила клиническая и эндоскопическая ремиссия или ремиссия по одному из показателей и стихание процесса по другому;

– 2-я – 9 (34,6%) больных с незначительной динамикой основных клинических и эндоскопических симптомов или ее отсутствием (из них 4 пациента с тотальным поражением легкой и средней степени тяжести, 5 – с проктосигмоидитом средней степени активности).

У всех больных методом газожидкостного хроматографического анализа определяли содержание ЛЖК в кале и сыворотке крови до и после лечения. *

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения абсолютного и относительного содержания ЛЖК фракции С2–С6 в фекалиях до и после лечения у больных НЯК и у практически здоровых лиц представлены в табл. 1, 2.

Из данных табл. 1, 2 видно, что у больных НЯК повышено абсолютное содержание как отдельных кислот, так и их суммарного количества по сравнению с нормой. Это может быть связано с увеличением метаболической активности анаэробов, снижением утилизации кислот колоноцитами и микрофлорой, а также с сокращением времени пассажа содержимого по толстой кишке.

Изменения качественного состава ЛЖК отражают «профиль» кислот, то есть отно-

Таблица 1. Абсолютное содержание ЛЖК (С2–С6) в кале у больных неспецифическим язвенным колитом до и после лечения и практически здоровых лиц, мг/г ($\bar{x} \pm m$)

| Группа | Эффект | С2 | С3 | isoC4 | С4 | isoC5 | С5 | IsoC6 | С6 | Итого |
|---------------------|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| Контрольная (норма) | – | 5,88 ± 1,22 | 1,79 ± 0,55 | 0,25 ± 0,11 | 1,72 ± 0,55 | 0,40 ± 0,15 | 0,34 ± 0,12 | 0,01 ± 0,01 | 0,14 ± 0,06 | 10,51 ± 2,50 |
| До лечения | Положительный | 6,05 ± 1,31 | 2,32 ± 0,75 | 0,47 ± 0,10 | 2,67 ± 0,65 | 0,95 ± 0,11 | 0,49 ± 0,11 | 0,02 ± 0,01 | 0,09 ± 0,03 | 13,08 ± 2,70 |
| | Отсутствие | 8,19 ± 1,19 | 2,80 ± 0,35 | 0,16 ± 0,09 | 3,05 ± 0,49 | 0,40 ± 0,11 | 0,34 ± 0,12 | 0,004 ± 0,003 | 0,19 ± 0,06 | 15,15 ± 2,90 |
| После лечения | Положительный | 4,90 ± 1,21 | 1,58 ± 0,45 | 0,08 ± 0,03 | 2,05 ± 0,47 | 0,11 ± 0,03 | 0,17 ± 0,09 | 0,01 ± 0,01 | 0,09 ± 0,03 | 8,99 ± 1,70 |
| | Отсутствие | 3,13 ± 1,11 | 1,34 ± 0,35 | 0,064 ± 0,010 | 1,35 ± 0,43 | 0,12 ± 0,04 | 0,12 ± 0,08 | 0,003 ± 0,002 | 0,008 ± 0,002 | 6,15 ± 1,50 |

Таблица 2. Относительное содержание ЛЖК (С2–С6) в кале у больных неспецифическим язвенным колитом до и после лечения и практически здоровых лиц, мг/г ($\bar{x} \pm m$)

| Группа | Эффект | С2 | С3 | isoC4 | С4 | isoC5 | С5 | IsoC6 | С6 | Итого |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|-------|
| Контрольная (норма) | – | 0,565 ± 0,010 | 0,168 ± 0,011 | 0,025 ± 0,006 | 0,156 ± 0,010 | 0,042 ± 0,004 | 0,033 ± 0,002 | 0,001 ± 0,001 | 0,011 ± 0,001 | 1 |
| До лечения | Положительный | 0,49 ± 0,01 | 0,160 ± 0,011 | 0,025 ± 0,005 | 0,19 ± 0,01 | 0,086 ± 0,004 | 0,029 ± 0,003 | 0,001 ± 0,001 | 0,007 ± 0,002 | 1 |
| | Отсутствие | 0,53 ± 0,01 | 0,190 ± 0,011 | 0,016 ± 0,004 | 0,19 ± 0,01 | 0,037 ± 0,003 | 0,026 ± 0,002 | 0,0001 ± 0,0001 | 0,008 ± 0,002 | 1 |
| После лечения | Положительный | 0,58 ± 0,01 | 0,170 ± 0,011 | 0,013 ± 0,004 | 0,19 ± 0,01 | 0,018 ± 0,003 | 0,018 ± 0,002 | 0,001 ± 0,001 | 0,007 ± 0,002 | 1 |
| | Отсутствие | 0,53 ± 0,01 | 0,210 ± 0,011 | 0,011 ± 0,003 | 0,21 ± 0,01 | 0,019 ± 0,002 | 0,025 ± 0,002 | 0,001 ± 0,001 | 0,002 ± 0,001 | 1 |

Таблица 3. «Профиль» ЛЖК (С2–С6) и анаэробный индекс до и после лечения больных неспецифическим язвенным колитом и практически здоровых лиц, мг/г ($\bar{x} \pm m_x$)

| Группа | Эффект | Кислота | | | АИ | ДАИ (N) |
|---------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|------------------|---------|
| | | уксусная | пропионовая | масляная | | |
| Контрольная (норма) | – | 0,634±0,004 | 0,189±0,010 | 0,176±0,004 | – 0,576 (±0,002) | – |
| До лечения | Положительный | 0,548±0,003 | 0,21±0,01 | 0,242±0,003 | – 0,825 | – 0,249 |
| | Отсутствие | 0,583±0,004 | 0,199±0,010 | 0,217±0,003 | – 0,714 | – 0,138 |
| После лечения | Положительный | 0,574±0,002 | 0,185±0,01 | 0,240±0,003 | – 0,740 | – 0,164 |
| | Отсутствие | 0,538±0,003 | 0,230±0,010 | 0,232±0,004 | – 0,859 | – 0,283 |

Таблица 4. Соотношение содержания отдельных изокислот (изоСп, изоС4, изоС5) и кислот (Сп, С4, С5) в кале больных неспецифическим язвенным колитом до и после лечения и практически здоровых лиц, ($\bar{x} \pm m_x$)

| Группа | Эффект | $\Sigma iCn/Cn$ | iC4/C4 | iC5/C5 |
|---------------------|---------------|-----------------|-------------|-------------|
| Контрольная (норма) | – | 0,430±0,040 | 0,197±0,020 | 1,471±0,130 |
| До лечения | Положительный | 0,443±0,140 | 0,176±0,050 | 1,939±0,150 |
| | Отсутствие | 0,157±0,080 | 0,052±0,010 | 1,176±0,140 |
| После лечения | Положительный | 0,42±0,14 | 0,178±0,050 | 0,947±0,110 |
| | Отсутствие | 0,127±0,080 | 0,047±0,010 | 1,00±0,09 |

сительное содержание отдельных кислот в общем пуле, не зависящее ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа эпителиоцитов. Основной «вклад» в общий пул вносят *уксусная, пропионовая и масляная* кислоты (табл. 2, 3).

У больных НЯК отмечается снижение доли уксусной кислоты и повышение долей пропионовой и масляной кислот. Указанное обстоятельство свидетельствует об увеличении активности строгих анаэробов – продуцентов пропионовой и масляной кислот. Это связано с тем, что при НЯК метаболизм колоноцитов переключается с цикла Кребса на анаэробный тип гликолиза, что активирует анаэробное звено микрофлоры [3]. С другой стороны, колоноциты перестают утилизировать ЛЖК – пропионовую и масляную.

В результате изменяется окислительно-восстановительный потенциал среды и соответственно *анаэробный индекс* (АИ), что отражено в табл. 3. При НЯК АИ смещается в более отрицательную область по сравнению с нормой, что благоприятствует активизации условно-патогенных анаэробов [2].

При изучении соотношения содержания изомеров ЛЖК (табл. 4) отмечается смещение в сторону увеличения концентрации кислот с неразветвленной цепью, отражающее нарушения в процессе протеолиза. Данные изменения могут быть связаны с влиянием нескольких факторов: с ухудшением вязкостных характеристик слизи, усилением экскреции слизи с фекалиями, изменением муцинообразования и активности различных видов микрофлоры (активизирующиеся в из-

менившихся условиях анаэробы обладают более низкой протеолитической активностью) [2, 4, 5].

У больных определяли абсолютное и относительное содержание ЛЖК в сыворотке периферической крови до и после лечения (табл. 5).

Как видно из данных табл. 5, у больных НЯК до лечения абсолютное содержание ЛЖК и их изомеров по сравнению с нормой при измененном соотношении концентрации кислот в общем пуле было сниженным. На фоне лечения возрастала абсолютная концентрация кислот, что может быть связано с увеличением их абсорбции в толстой кишке и соотноситься с изменениями содержания ЛЖК в фекалиях. Однако после лечения отмечаются сдвиги «профилей» уксусной, пропионовой и масляной кислот. Механизм этих сдвигов остается неясным.

Необходимо отметить, что изначально более грубые нарушения количественного и качественного состава ЛЖК (табл. 1–4) выявлены у тех больных, у которых не удалось достигнуть ремиссии (клинической и/или эндоскопической) на фоне монотерапии препаратами 5-АСК в дозе 4 г/сут в течение 30 дней, что может быть неблагоприятным прогностическим признаком.

Анализ результатов исследования содержания ЛЖК при НЯК после лечения препаратами 5-АСК (табл. 1–4, рис. 1–5) отражает снижение абсолютного содержания кислот у *всех* больных и разнонаправленные изменения качественного состава ЛЖК. Отмечается тенденция к формированию нормального «профиля» у больных с достигнутой ремиссией, что свидетельствует об улучшении утилизации ЛЖК.

Таблица 5. Абсолютное и относительное содержание ЛЖК (C2-C6) в сыроворотке крови больных до и после лечения и практически здоровых лиц, мг/г ($\bar{x} \pm m$)

| Группа | Содержание | C2 | C3 | isoC4 | C4 | isoC5 | IsoC6 | IsoC6 | C6 | Итого |
|---------------------|------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| | | | | | | | | | | |
| Контрольная (норма) | Абс. | 0,164±0,010 | 0,013±0,004 | 0,002±0,001 | 0,0046±0,0004 | 0,0034±0,0040 | 0,0041±0,0034 | 0,002±0,004 | 0,003±0,001 | 0,20±0,02 |
| | Отн. | 0,834±0,010 | 0,067±0,006 | 0,0120±0,0005 | 0,024±0,002 | 0,018±0,002 | 0,021±0,003 | 0,010±0,002 | 0,017±0,001 | 1 |
| До лечения | Абс. | 0,107±0,010 | 0,015±0,004 | 0,002±0,001 | 0,0024±0,0004 | 0,0016±0,0040 | 0,0017±0,0011 | 0,0010±0,0009 | 0,0001±0,0001 | 0,13±0,03 |
| | Отн. | 0,851±0,010 | 0,060±0,007 | 0,0130±0,0004 | 0,024±0,002 | 0,016±0,002 | 0,015±0,003 | 0,011±0,004 | 0,0100±0,0006 | 1 |
| После лечения | Абс. | 0,277±0,040 | 0,027±0,004 | 0,009±0,002 | 0,0600±0,0005 | 0,007±0,004 | 0,009±0,004 | 0,004±0,004 | 0,008±0,001 | 0,406±0,11 |
| | Отн. | 0,682±0,030 | 0,067±0,007 | 0,0220±0,0004 | 0,146±0,012 | 0,017±0,002 | 0,022±0,003 | 0,010±0,010 | 0,019±0,002 | 1 |

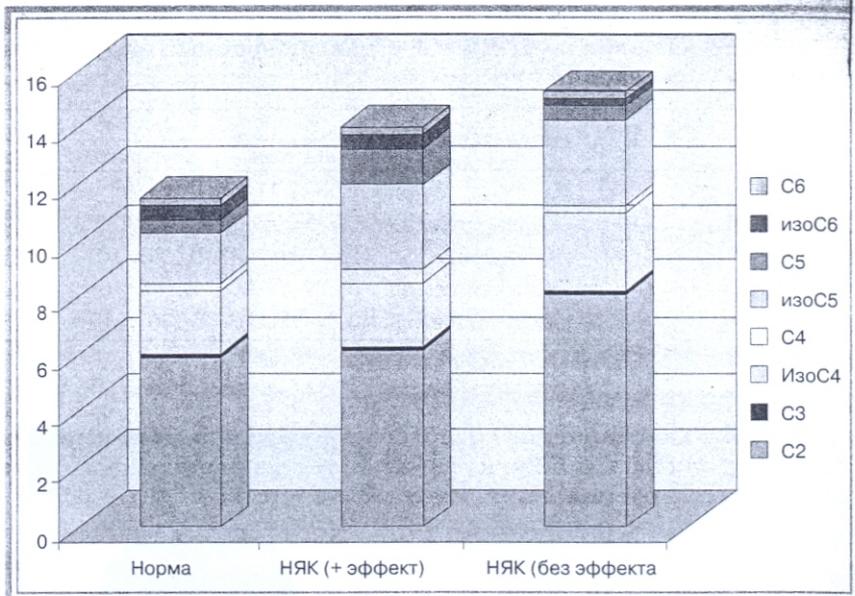


Рис. 1. Абсолютное содержание короткоцепочечных жирных кислот (C2-C6) в кале больных неспецифическим язвенным колитом на фоне лечения 5-АСК в зависимости от эффективности терапии, мг/г

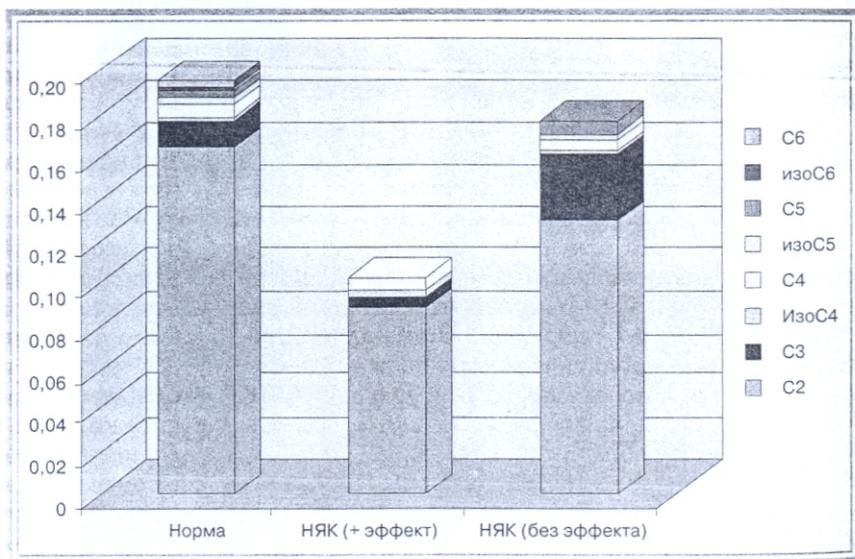


Рис. 2. Абсолютное содержание короткоцепочечных жирных кислот (C2-C6) в сыроворотке крови больных неспецифическим язвенным колитом на фоне лечения 5-АСК в зависимости от эффективности терапии, мг/г

Это связано, по всей вероятности, с изменением метаболической активности анаэробов, увеличением количества абсорбирующих единиц (функционирующих колоноцитов), нормализацией пассажа по толстой кишке и соотносится с клиническими данными (снижение частоты дефекаций, улучшение консистенции кала, восстановление целостности слизистой оболочки толстой кишки по данным эндоскопии).

У этих же больных нормализуется окислительно-восстановительный потенциал среды, в результате чего активизируется рост облигатной микрофлоры. У другой группы отмечено усугубление имевшихся нарушений в процессе лечения.

Изложенное подтверждают и данные ретроспективного анализа

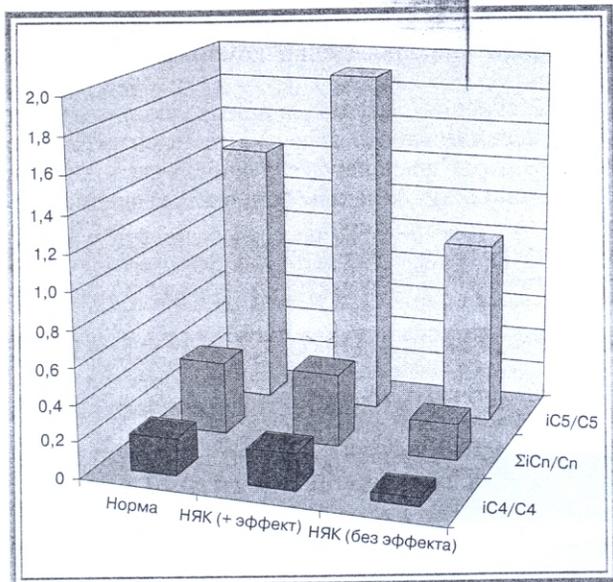


Рис. 3. Соотношение содержания изокислот ($\Sigma iCn/Cn$, $iC4/C4$, $iC5/C5$) и кислот с неразветвленной цепью у больных неспецифическим язвенным колитом на фоне лечения 5-АСК в зависимости от эффективности лечения и у практически здоровых лиц

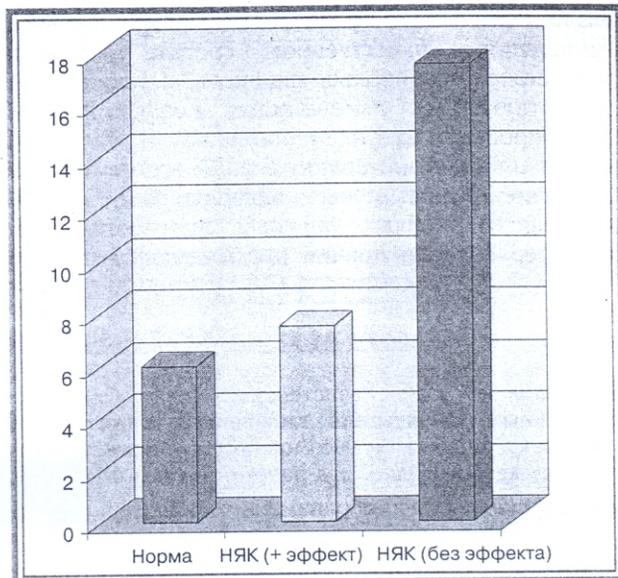


Рис. 5. Коэффициент доминирования долевого участия C4 в кале больных неспецифическим язвенным колитом на фоне лечения 5-АСК в зависимости от эффективности терапии и у практически здоровых лиц

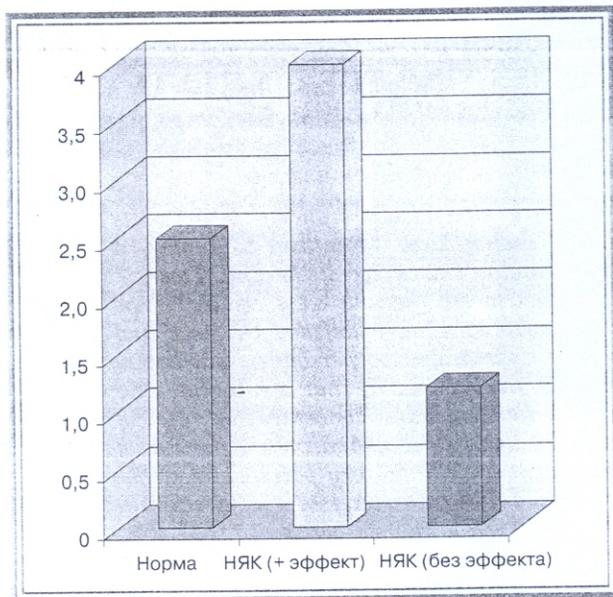


Рис. 4. Коэффициент доминирования долевого участия C3 в кале больных неспецифическим язвенным колитом на фоне лечения 5-АСК в зависимости от эффективности терапии и у практически здоровых лиц

содержания ЛЖК в различных биосубстратах в зависимости от эффективности лечения препаратами 5-АСК. У больных с достигнутой клинико-эндоскопической ремиссией выявлено исходно более низкое содержание ЛЖК в кале и сыворотке крови (рис. 1, 2). Разнонаправленный характер изменений демонстрируют индексы соотно-

шения концентрации изокислот ($\Sigma iCn/Cn$, $iC4/C4$, $iC5/C5$) и кислот с неразветвленной углеродной цепью (рис. 3).

Введенные коэффициенты доминирования долевого участия пропионовой (рис. 4) и масляной кислот (рис. 5) в кале также имеют противоположно направленные изменения в зависимости от эффективности терапии. Как известно, пропионовая кислота влияет на абсорбцию воды в кишечнике через цАМФ-зависимые системы, а масляная кислота (или бутират) — на дифференцировку и пролиферацию эпителия [6]. Видимо, данные показатели могут иметь и диагностическое значение.

Вероятно, предложенные нами показатели могут служить критерием подбора комбинированной терапии у больных НЯК. Однако в данном вопросе требуются дополнительные исследования у большего числа больных с ВЗК.

ВЫВОДЫ

1. У больных неспецифическим язвенным колитом исходно отмечаются повышение абсолютного содержания летучих жирных кислот (как суммарного, так и отдельных) и изменение их качественного состава в фекалиях и сыворотке крови.
2. Лечение препаратами 5-АСК больных с достигнутой ремиссией снижает общее количество кислот с формированием их нормального «профиля».
3. У больных с исходно более высоким абсолютным содержанием летучих жирных кислот в

различных биосубстратах, более выраженными нарушениями качественного состава кислот и значениями анаэробных индексов, а также с соответствующими изменениями коэффициентов доминирования доли пропионовой и масляной кислот в кале монотерапия 5-АСК в дозе 4 г/сут в течение 30 дней не была эффективной. Это может носить неблагоприятный прогностический характер с точки зрения достижения лечебного

эффекта и служить критерием повышения дозы препарата или проведения комбинированной терапии.

4. Изучение летучих жирных кислот может быть использовано в качестве тест-контроля при выборе дозы препарата, его характера и оценки эффективности лечения больных неспецифическим язвенным колитом.

Список литературы

1. Белоусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
2. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий: Пер. с англ. — М.: Мир, 1982.
3. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М. Трофические и регуляторные связи макроорганизма и микрофлоры // Клин. мед. — 1991. — Т. 69, № 7. — С. 24–28.
4. Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минускин О.Н. Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор) // Клин. вестн. — 1998. — № 2. — С. 22–25.
5. Мэппи Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер. с англ.: В 2 т. — М.: Мир, 1993.
6. Roediger W.E.W. The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis // Dis. Colon Rect. — 1990. — Vol. 33, N 10. — P. 858–862.
7. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium / Comp. by W. Scheppach. — Strasbourg, 1993. — 50 p.

EVALUATION OF 5-ASA PREPARATIONS EFFICACY AND OF CHOICE OF THERAPY AT ULCERATIVE COLITIS USING THE CONTENTS VOLATILE FATTY ACIDS IN FECES AND BLOOD SERUM

M.D. Ardatskaya, E.E. Arutyunyan, O.N. Minushkin

The contents of volatile fatty acids (VFA) in feces and blood serum of the patients with ulcerative colitis during therapy by 5-ASA preparations (Pentasa, Salofalk) is investigated and was used in assessment of efficacy and at the choice of therapy. Twenty-six patients with ulcerative colitis, receiving pathogenetic therapy were studied. The control group included 35 generally healthy persons. VFA were defined in feces and serum of peripheral blood in ulcerative colitis patients and healthy persons by gas-liquid chromatography method. The results of investigation demonstrated, that an absolute and relative VFA contents in biological substrates, anaerobic indexes, concentration rates of acids isomers and unbranched acids, the quotients of dominance of individual portion of propionic and oil acids in feces correlate with clinical and laboratory parameters of the pathological process severity. The dynamics of the installed parameters during treatment allows to use them as criteria of the treatment response for timely correction of treatment of a nonspecific ulcerative colitis.

Key words: volatile fatty acids, ulcerative colitis, diagnostics, treatment.

* * *