



А. Э. Дорофеев<sup>1</sup>, Е. А. Кирьян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет  
имени Максима Горького

<sup>2</sup> Полтавская областная клиническая больница

## Новые возможности оценки эффективности терапии у больных неспецифическим язвенным колитом

**Цель** — сравнить эффективность применения месалазина («Асакол») и сульфасалазина у больных с неспецифическим язвенным колитом (НЯК).

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 62 больных с НЯК с левосторонним поражением умеренной степени активности. Для оценки эффективности терапии использовали стандартные клинические и лабораторные маркеры, а также иммуногистохимические методики с применением антител к MUC1 и MUC4, что позволило оценить интенсивность синтеза этих муцинов в слизистой оболочке толстой кишки.

**Результаты.** Применение «Асакола» является более эффективным, чем использование сульфасалазина, при лечении левостороннего НЯК.

**Выводы.** Оценку эффективности терапии у больных НЯК необходимо проводить комплексно — с применением клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов. Изучение синтеза MUC1 и MUC4 в слизистой оболочке толстой кишки у больных НЯК является новым высокоспецифичным методом оценки эффективности терапии.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, эффективность лечения.

В последнее время в мире наблюдается значительный рост кишечной патологии. Одним из ведущих механизмов развития как функциональных, так и органических заболеваний кишечника являются генетические мутации, которые могут приводить к изменениям слизистого барьера кишечника, дисбиозу и развитию воспаления [5]. Нарушение сложных генетических, регуляторных и метаболических взаимосвязей приводит к прогрессированию заболеваний кишечника. Длительный хронический воспалительный процесс может индуцировать возникновение пролиферативных изменений в эпителии кишечника, способствовать появлению неопластических образований. Эффективность защитных свойств слизистой оболочки кишечника (СОК) имеет важное значение для предотвращения возникновения кишечной патологии. Мукозный слой, покрывающий эпителий кишечника, относят к компонентам врожденной и приобретенной иммунной защиты организма. Муци-

нообразование напрямую зависит от экспрессии генов муцинов. По данным последних исследований, известно не менее 20 независимых генов, отвечающих за синтез муцинов [2]. Различают гелеобразующие и мембрано-связанные муцины. Гены, ответственные за выработку гелеобразующих муцинов, в основном локализируются на хромосомном локусе 11p15 [3, 4]. Гены MUC2, MUC19 распределяются в тканях кишечника и непосредственно отвечают за выработку муцинов слизи эпителия. Муцины выделяются клетками в зоне повреждения или воспаления, защищая эпителий от патогенных микроорганизмов, механического повреждения, действия протеаз, кислой среды, секреторируемой клетками, секвстрируют биологически активные вещества [11].

Гены, ответственные за выработку мембрано-связанных муцинов, размещаются на таких локусах хромосомы, как 7q22, 1q21, 3q29, 3q13, 4q24 и др. [3]. В толстом и тонком кишечнике выявляются гены MUC1, MUC3, MUC4, MUC11, MUC12, MUC13, MUC15, MUC17, MUC20 [9]. Находясь внутри клетки эпителия кишечника,

гены MUC1 и MUC4 регулируют передачу внутриклеточных молекулярных сигналов. При локализации домена вне клетки, располагаясь над ее поверхностью, они являются составной частью гликокаликса, обуславливая про- и антиадгезивные свойства поверхностной мембраны [6]. Гены, отвечающие за муцинообразование, характеризуются значительным полиморфизмом, что связывают с неравным кроссинговером между гомологичными генами. Однако, несмотря на это, сохраняется видо- и тканеспецифичность экспрессии генов муцинов. Полиморфизм этих генов определяет своевременность ответа на изменения в окружающем мире, появление микробиотических нарушений. Мутации в генотипе муцина могут являться пусковым механизмом формирования патологии кишечника. Выявленные изменения в олигосахаридных цепях муцинов при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), злокачественной патологии толстой кишки, непосредственно связывают с генетическими изменениями.

MUC1 — первый идентифицированный муцин, который кодируется геном, расположенным в 21-м локусе длинного плеча 1-й хромосомы. По данным некоторых исследователей, выявлено несколько десятков вариантов генетических полиморфизмов MUC1, влияние которых было описано при доброкачественных и злокачественных изменениях эпителия, ВЗК [7]. Ген MUC1 способствует устойчивости эпителия при инфекционной агрессии. Кроме этого, он регулирует передачу сигнала о появлении инфекции с поверхности эпителия внутрь на сигнальные системы [8, 10].

Увеличение экспрессии гена MUC1 и MUC4 тесно связано с toll-подобными рецепторами и транскрипционным фактором NF-κB [12]. В результате усиленной экспрессии происходит обратное подавление нисходящего сигнального каскада toll-подобных рецепторов, приводящее к снижению секреции провоспалительных цитокинов, выраженности острой фазы воспаления. Повышению содержания муцина предшествует активация транскрипционных факторов — NF-κB, Sp1, STAT, которые взаимодействуют с промото-ром гена MUC1. Усилению экспрессии MUC1 способствуют фактор некроза опухолей α (ФНО-α), γ-интерферон (ИФН-γ) и активные формы кислорода.

Таким образом, увеличение экспрессии гена MUC1 и MUC4 в эпителии имеет противовоспалительный характер как при инфекционном поражении, так и при ВЗК, повышает устойчивость эпителиального барьера. Кроме этого,

установлена способность гена MUC1 инициировать реакции гуморального и Т-клеточного иммунитета [3].

Изучение интенсивности синтеза MUC1 и MUC4 в слизистой оболочке толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) позволит оценить противовоспалительную активность слизистого барьера кишечника, а уровень интенсивности слизиобразования и секреции MUC1 и MUC4 на фоне терапии НЯК может быть маркером эффективности лечения.

Оптимизация лечения ВЗК остается одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Традиционно в консервативном лечении ВЗК используют 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), в частности месалазин, глюкокортикоиды, иммуносупрессивные средства [2]. Золотым стандартом в терапии НЯК остаются препараты 5-АСК, являющиеся базовыми при любом варианте течения болезни.

Первым препаратом 5-АСК, созданным в 1942 г. и успешно примененным для лечения НЯК, был сульфасалазин. Эффективность препарата связывают с 5-АСК, которая под воздействием бактериальных азоредуктаз высвобождается в толстой кишке и оказывает противовоспалительное действие. Сульфаниламида сульфапиридин является «носителем» 5-АСК, доставляющим эффективную часть препарата в толстую кишку. С сульфапиридином связаны основные побочные эффекты: тошнота, слабость, головная боль, угнетение костного кроветворения, развитие мужского бесплодия, мегалобластная анемия и др. Частота побочных эффектов составляет в среднем 20–25 % [1].

Механизмы противовоспалительного действия 5-АСК остаются до конца не установленными. Доказано, что месалазин способствует угнетению образования цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6), продукции основных медиаторов воспаления — лейкотриенов, в том числе в СОК, за счет угнетения образования простагландинов, циклооксигеназы [1], подавляет образование рецепторов ИЛ-2 в СОК, ингибирует липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, обладает антагонизмом в отношении ФНО-α, уменьшает апоптоз кишечного эпителия, проявляет антиоксидантную активность. Помимо этого, месалазин обладает антибактериальным действием в толстой кишке в отношении кишечной палочки и некоторых кокков, что важно при сопутствующих дисбиотических нарушениях.

На сегодняшний день синтезированы разные формы 5-АСК без сульфапиридина, которые от-

личаются по механизму высвобождения в кишечнике действующего вещества. Различия обусловлены составом энтеросолюбильного покрытия оболочки препарата. Это влияет на скорость и место высвобождения препарата в зависимости от уровня рН желудочно-кишечного тракта. Наше внимание привлек препарат «Асакол», содержащий месалазин, который защищен от воздействия кислого содержимого благодаря наличию кислотоустойчивой оболочки, содержащей эугидрат S, который обеспечивает высвобождение 5-АСК при рН выше 7,0 [2], и позволяющей действующему веществу распределяться равномерно по всей толстой кишке, создавая устойчивый противовоспалительный эффект.

Цель исследования — сравнить эффективность применения месалазина («Асакол») и сульфасалазина при НЯК с использованием стандартных методов изучения синтеза муцинов слизи.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 62 больных с НЯК, преимущественно с левосторонним поражением умеренной степени активности, из них 33 (53,2%) мужчины, 29 (46,8%) женщин. Средний возраст пациентов —  $(42,9 \pm 6,1)$  года.

Диагноз верифицирован по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и подтвержден гистологически. Всем больным проводили эндоскопическое исследование толстого кишечника с биопсией слизистой оболочки и морфологической оценкой. Помимо стандартных методов окрашивания биоптата были использованы иммуногистохимические методики с применением антител к MUC1 и MUC4, что позволило оценить интенсивность синтеза этих муцинов в слизистой оболочке толстой кишки.

Пациенты были распределены на две группы. Первая группа (32 больных) получала «Асакол» по 1 таблетке (800 мг) 4 раза в сутки, вторая (30 больных) — сульфасалазин по 2 таблетки (500 мг) 4 раза в сутки. Кроме этого, больные обеих групп на фоне щадящего диетического рациона, обогащенного витаминами и микроэлементами, принимали пробиотические препараты, спазмолитики, ферменты, дезинтоксикационную терапию. Эффективность терапии оценивали через 4 и 8 нед.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ Microsoft Office Excel, Statistica. Анализировали средние арифметические значения, их ошибки, достоверность статистических показателей с помощью критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

До начала лечения клиническая картина НЯК у пациентов обеих групп достоверно не отличалась. Все больные жаловались на частый (до 6—8 раз в сутки) жидкий стул с примесью крови и слизи, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в животе. При анализе крови отмечен умеренный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания С-реактивного белка (С-РБ).

После проведенного лечения больные отмечали положительную динамику. Отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, частоты дефекаций, уменьшение содержания патологических примесей в кале (кровь, слизь, гной), нормализация температуры, достоверное уменьшение СОЭ, количества лейкоцитов, С-РБ, что свидетельствовало о снижении интенсивности воспалительного процесса (таблица).

У больных, принимавших «Асакол», через 8 нед лечения болевой синдром встречался достоверно реже ( $p < 0,01$ ), чем у лиц, принимавших сульфасалазин. Интенсивность боли в животе у пациентов 1-й группы также была достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. К 8-й неделе терапии у пациентов, принимавших «Асакол», достоверно реже сохранялись нарушения дефекации ( $p < 0,01$ ). В обеих группах после лечения достоверно реже выявляли патологические примеси в кале, а повышение температуры тела не отмечено ни у одного больного. Существенный эффект применение «Асакола» (месалазина) и сульфасалазина оказывало и на воспалительный процесс. Более выраженное снижение СОЭ отмечено в группе принимавших «Асакол» ( $p < 0,01$ ). Разница в снижении СОЭ между группами была достоверной ( $p < 0,05$ ). Повышение содержания СРБ у больных 1-й группы после лечения встречалось достоверно реже ( $p < 0,01$ ), во 2-й группе наблюдалась положительная динамика, но разница с исходным показателем была недостоверной. Количество лейкоцитов в обеих группах больных после терапии достоверно снижалось, лейкоцитоз не выявлен ни в одном случае.

Эффект от терапии у больных, принимавших «Асакол», отмечен достоверно раньше, чем у пациентов второй группы (рисунок).

У больных, получавших «Асакол», достоверная нормализация температуры зафиксирована уже на 4-ю неделю ( $p < 0,01$ ), а во 2-й группе этот эффект был достигнут только к 8-й неделе. Увеличение СОЭ в 1-й группе сохранялись к 4-й неделе у 12 (37,5%) пациентов ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе СОЭ достоверно снижалось только к 8-й неделе.

Таблиця. Ефективність застосування препарату «Асакол» і сульфасалазину у пацієнтів з НЯК

Показатель	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 30)		Всего	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Болевой синдром	22 (68,8%)	8 (34,4%)*	19 (63,3%)	15 (50,0%)	41 (66,1%)	23 (37,1%)*
Нарушение дефекации (диарея)	30 (93,8%)	17 (53,1%)*	27 (90,0%)	21 (70,0%)	57 (91,9%)	38 (61,3%)*
Патологические примеси в кале	32 (100%)	14 (43,8%)*	30 (100%)	18 (60,0%)*	62 (100%)	32 (51,6%)*
Повышение температуры тела	18 (56,3%)	3 (9,4%)*	17 (56,7%)	4 (13,3%)*	35 (56,7%)	7 (11,3%)*
Увеличение СОЭ	29 (90,6%)	9 (28,1%)*	26 (86,7%)	18 (60,0%)**	55 (88,7%)	27 (43,6%)*
Лейкоцитоз	23 (71,9%)	11 (34,4%)*	22 (73,3%)	10 (33,3%)*	45 (72,6%)	21 (33,9%)*
Повышение С-РБ	22 (68,8%)	10 (31,3%)*	20 (66,7%)	16 (53,3%)	42 (67,7%)	26 (41,9%)

Примечание. Различия относительно значений до лечения статистически значимы: \* p < 0,01; \*\* p < 0,05.

Наличие больных, у которых изучаемые показатели остались повышенными, требует дополнительной, более точной оценки выраженности воспалительного процесса в кишечнике.

При изучении интенсивности синтеза муцинов до терапии у всех пациентов с НЯК выявлена тенденция к снижению слизиобразования, которая ассоциировалась с уменьшением количества бокаловидных клеток слизистой оболочки толстой кишки, степени их зрелости, снижением количества и размеров вакуолей в них. Качественный состав слизи у больных НЯК до терапии был изменен. При окрашивании препаратов выявлено снижение интенсивности синтеза MUC1 и MUC4, иногда до следовых показателей, то есть практически до полного отсутствия MUC1 и MUC4 в кишечной слизи.

На фоне терапии у больных НЯК отмечена положительная гистологическая динамика. Выявлено уменьшение воспалительного клеточного инфильтрата, что сочеталось с повышением количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и восстановлением зрелости слизи. В то же время динамика морфологических изменений в группах отличалась. У пациентов, принимавших «Асакол», на фоне клинической ремиссии отмечено достоверное повышение интенсивности окрашивания MUC1 и MUC4 как вакуолей бокаловидных клеток, так и в поверхностной слизи, при этом у трети пациентов интенсивность синтеза MUC1 и MUC4 соответствовала норме, что может свидетельствовать о полной нормализации слизипродуцирующей функции кишечника и достижении глубокой ремиссии. В группе принимавших сульфасалазин подобная динамика выявлена лишь у 2 пациентов. Интенсивность окрашивания MUC1 и MUC4 не всегда коррелировала с изменением лабораторных показателей. У трех пациентов, получавших «Асакол», и одного больного, принимавшего сульфасалазин, на фоне сохраняющегося повышения СОЭ и/или содержания С-РБ после курса терапии выявлена тенденция к нормализации синтеза муцинов в сочетании с выраженной положительной морфологической динамикой. Возможно, повышение лабораторных показателей у этих пациентов было связано с системным воспалительным ответом и не отражало воспалительные изменения в кишечнике.

Таким образом, изучение муцинообразования в толстом кишечнике у больных НЯК является новым высокоспецифичным методом оценки эффективности терапии, а нормализация синте-

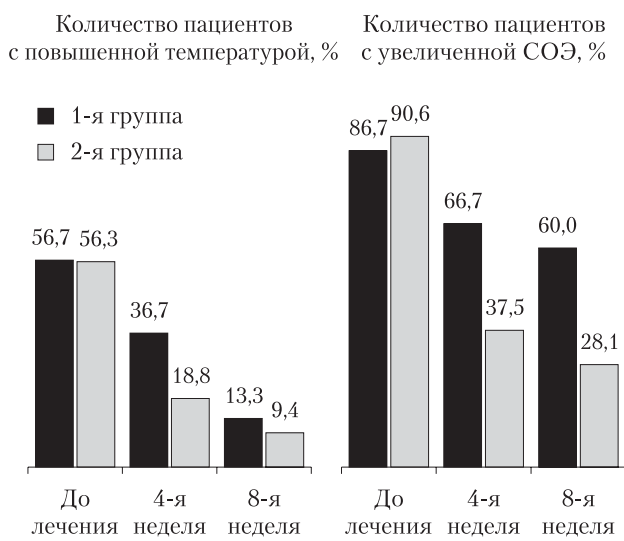


Рисунок. Эффективность терапии НЯК в исследуемых группах

за муцинов в слизистій оболочке толстої кишки может свидетельствовать о достижении глубокой ремиссии у таких больных.

### Выводы

Применение препарата «Асакол» является более эффективным, чем использование сульфасалазина при лечении левостороннего НЯК.

Оценка эффективности терапии у больных НЯК должна проводиться комплексно — с применением клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов.

Изучение синтеза MUC1 и MUC4 в слизистой оболочке толстої кишки у больных НЯК является новым высокоспецифичным методом оценки эффективности терапии.

### Список литературы

1. Абдулхаков С. Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению // *Вестн. совр. клин. мед.* — 2009. — Т. 2, вып. 1. — С. 32—41.
2. Галеева З. М. Современные аспекты лечения неспецифического язвенного колита с точки зрения доказательной медицины // *Вестн. совр. клин. мед.* — 2010. — Т. 3, вып. 2. — С. 47—50.
3. Дорофеев А. Э., Василенко И. В., Рассохина О. А. Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстої кишки у больных неспецифическим язвенным колитом // *Гастроэнтерология.* — 2013. — № 1 (47). — С. 80—84.
4. Кармакова Т. А. Муцин MUC1 как биологический маркер в морфологических и серологических исследованиях у онкологических больных: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.01.12. — М., 2014. — 27 с.
5. Фадеев Г. Д., Попович А. С. Достижения генетики и геномики в гастроэнтерологии // *Здоров'я України.* — 2014. — Березень. — С. 20—21.
6. Albrecht H., Carraway K. L. 3rd. MUC1 and MUC4: switching the emphasis from large to small // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 261—271.
7. Imbert-Fernandez Y., Radde B. N., Teng Y. et al. MUC1/A and MUC1/B splice variants differentially regulate inflammatory cytokine expression // *Exp. Eye Res.* — 2011. — Vol. 93 (5). — P. 649—657.
8. McAuley J. L., Linden S. K., Ping C. W. et al. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117 (8). — P. 2313—2324.
9. McGuckin M. A., Eri R., Simms L. A. et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases // *Inflam. Bowel Dis.* — 2009. — N 15. — P. 100—113.
10. Onodera M., Nishigami T., Torii I. et al. Comparison between colorectal low- and high-grade mucinous adenocarcinoma with MUC1 and MUC5AC // *World J. Gastrointest. Oncol.* — 2009. — Vol. 1 (1). — P. 69—73.
11. Rubin B. K. Mucus and mucins // *Otolaryngol. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 43 (1). — P. 27—34.
12. Ueno K., Koga T., Kato K. et al. MUC1 mucin is a negative regulator of toll-like receptor signaling // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 38 (3). — P. 263—268.

А. Е. Дорофеев<sup>1</sup>, О. А. Кир'ян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

<sup>2</sup>Полтавська обласна клінічна лікарня

## Нові можливості оцінки ефективності терапії у хворих на неспецифічний виразковий коліт

**Мета** — порівняти ефективність застосування месалазину («Асакол») та сульфасалазину у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК).

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебували 62 хворих на НВК з лівобічним ураженням помірного ступеня активності. Для оцінки ефективності терапії застосовували стандартні клінічні та лабораторні маркери, а також імуногістохімічні методики з використанням антитіл до MUC1 та MUC4, що дало змогу оцінити інтенсивність синтезу цих муцинів у слизовій оболонці товстої кишки.

**Результати.** Застосування препарату «Асакол» є більш ефективним, ніж призначення сульфасалазину, при лікуванні лівобічного НВК.

**Висновки.** Оцінку ефективності терапії у хворих на НВК слід проводити комплексно — з використанням клінічних, лабораторних, інструментальних та морфологічних методів. Вивчення синтезу MUC1 і MUC4 у слизовій оболонці товстої кишки у хворих на НВК є новим високоспецифічним методом оцінки ефективності терапії.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, ефективність лікування.

A. E. Dorofeyev<sup>1</sup>, E. A. Kiriyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

<sup>2</sup> Poltava Regional Clinical Hospital

## New possibilities of efficacy assessment in patients with ulcerative colitis

**Objective** — to perform comparative study for the efficacy of mesalamine (Asacol) and sulphasalazine applications in ulcerative colitis (UC) patients.

**Materials and methods.** Observations have been held on 62 patients with moderate UC with left-sided injury. To assess the efficacy, the standard clinical and laboratory markers have been used, as well as immune histochemical methods with the use of antibodies to MUC1 and MUC4, allowing evaluating the intensity of synthesis of these mucins in the colon mucosa.

**Results.** The use of UC of Asacol preparation resulted in more intensive effects on the synthesis of mucins in the colon mucosa, than sulphasalazine, in the patients with left-sided UC.

**Conclusions.** The efficacy assessment of therapy in UC patients should be performed in a complex manner, with the use of clinical, laboratory, instrumental and morphological markers. The investigation of MUC1 and MUC4 synthesis in colon mucosa in patients with UC is the new, highly specific method for efficacy assessment in these patients.

**Key words:** ulcerative colitis, efficacy of treatment. □

---

### Контактна інформація

Дорофеев Андрій Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини №2 ДНМУ  
83003, м. Донецьк, просп. Ліліча, 16  
Тел. (62) 345-78-47

*Стаття надійшла до редакції 18 липня 2014 р.*