

УДК 616.345-002.3-005.1-036.87-06-08:615.32]-074

А.В. Варваринець, Я.О. Михалко, І.В. Чоней, В.Ю. Плоскіна

ЗМІНА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ БІОЛОГІЧНУ ТЕРАПІЮ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Мета – вивчити зміну лабораторних показників крові у хворих на неспецифічний виразковий коліт на тлі біологічної терапії.

Матеріали та методи. Проведено дослідження 34 пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом тривалістю не менше 5 місяців.

Результати. Дослідження тривало 52 тижні. Клінічна відповідь спостерігалась у 13 (62%) пацієнтів через 8 тижнів після початку лікування, тоді як на 52-му тижні вона становила 15 (75%) осіб досліджуваної групи. Відповідно на 8-му тижні дослідження відмічалось незначне підвищення рівня гемоглобіну до 111 г/л, зменшення кількості лейкоцитів до $10,2 \cdot 10^9$ /л, та зниження CRP до 10 мг/л.

Висновки. У пацієнтів, які отримують адаліумаб, через 52 тижні від початку лікування значно поліпшуються гематологічні та біохімічні показники крові, при цьому значно покращується клінічний стан.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, біологічна терапія, адаліумаб.

Вступ

Проблема неспецифічного виразкового коліту (НВК) є однією з найактуальніших у сучасній гастроентерологічній науці та практиці. Це захворювання невідомої етіології, яке характеризується безперервним або хвилеподібним перебігом, а в його основі лежить дифузний запальний некротизуючий процес у слизовій оболонці товстої кишки з утворенням виразок, геморагій та гною [1, 2, 3]. Протягом останніх 20 років поширеність НВК постійно зростає, досягаючи в західних країнах справжньої епідемії. Про серйозність даної патології свідчить ускладнений перебіг, відсутність ефекту від призначення кортикостероїдів, а колектомія залишається панацеєю в лікуванні НВК [5, 7]. Близько 30% хворих із тяжкою формою НВК потребують оперативного втручання, у зв'язку з неефективністю консервативного лікування. Призначення високих доз гормональних препаратів і хірургічне втручання знижують смертність до 3–5%, але ризик післяопераційних ускладнень, зниження якості життя та комплаєнсу робить радикальне втручання все менш привабливим. Використання препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, глюкокортикостероїдів, імуномодуляторів, а також біологічних препаратів – основний арсенал консервативного лікування НВК [4, 10, 13].

За останні роки з'явилися нові, альтернативні хірургічному методи лікування НВК, особливо серед хворих зі стероїдозалежним типом перебігу захворювання. Все частіше для терапії багатьох

хронічних аутоімунних запальних захворювань застосовуються біологічні препарати (БП) – лікарські засоби, направлені на спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин. Серед них особливе місце посідає адаліумаб, який використовується як терапія порятунку. Адаліумаб – це біологічний препарат із доведеною ефективністю лікування виразкового коліту середнього та тяжкого ступенів активності [8, 12].

Адаліумаб є селективним імунодепресантом. Це – рекомбінантне моноклональне антитіло, пептидна послідовність якого ідентична IgG1 людини. Адаліумаб селективно зв'язується з фактором некрозу пухлин альфа (ФНП-альфа) і нейтралізує його біологічні функції за рахунок блокади взаємодії з поверхневими клітинними p55 і p75 рецепторами до ФНП-альфа. ФНП-альфа – це природний цитокін, який бере участь у регуляції нормальної запальної та імунної відповіді [14]. Адаліумаб вводиться підшкірно за допомогою шприца або самоін'єкційної ручки. Шприц містить 40 мг адаліумабу, що вводиться разовими дозами. Проте на сьогодні недостатньо відомостей про безпечність тривалого прийому адаліумабу і, зокрема, вплив застосування даного препарату на гематологічні та біохімічні показники крові [6, 9, 11].

Мета роботи – вивчити зміну лабораторних показників крові у хворих на НВК на тлі біологічної терапії.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 34 пацієнти, які лікувалися на базі ДЗ «Відділкова клінічна лікарня станції Ужгород» ДТГО «Львівська залізниця» з приводу НВК. Дослідження тривало 52 тижні. У дослідження включалися пацієнти, які хворіли на НВК не менше ніж 6 місяців. Вік пацієнтів становив від 18 до 75 років. Діагноз НВК в активній фазі середнього або важкого ступенів встановлювався на основі індексу активності патологічного процесу і в досліджуваній групі становив 4–10. Основним джерелом даних слугували історії хвороби, амбулаторні картки та дані анамнезу. Вивчалися показники загального аналізу крові та біохімічного дослідження. В дослідження не були включені пацієнти з інфекційним колітом, даними в анамнезі про токсичний мегаколон, тяжким виразковим колітом (активність патологічного процесу ≥ 10), тяжким ураженням інших органів і систем. Протягом дослідження пацієнтам заборонялося приймати будь-які інші лікарські препарати для лікування виразкового коліту, а також не допускалося вживання антибіотиків, прокінетиків і препаратів, які впливають на перистальтику. Проте дозволявся оральний прийом препаратів групи 5-АСК та глюкокортикоїдів.

Кожен із пацієнтів отримував адалімумаб в початковій дозі 160 мг і в дозі 80 мг на 2-й тиждень із наступною підтримувальною терапією в дозі 40 мг щотижня.

Контрольну групу становили 20 дорослих здорових осіб, репрезентативних за віком, статтю та місцем проживання.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась із використанням пакету прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft, США). Вірогідними вважалися результати з $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження тривало 52 тижні, клінічна відповідь досягнута у 13 (62%) пацієнтів через 8 тижнів після початку лікування, тоді як на 52-му тижні вона склала 15 (75%) осіб досліджуваної групи. На початку дослідження у всіх пацієнтів незначно знизився рівень гемоглобіну, що можна пояснити хронічною кровотечею. Також підвищився рівень лейкоцитів і CRP у крові, що засвідчило запальний процес. Відповідно на 8-му тижні дослідження незначно підвищився рівень гемоглобіну до 111 г/л, зменшилася кількість лейкоцитів до $10,2 \cdot 10^9$ г/л та знизився CRP до 10 мг/л (табл. 1). Окрім того, у пацієнтів, що приймали адалімумаб, покращився загальний стан, зменшилася доза кортикостероїдів.

Таблиця 1
Динаміка показників загального аналізу крові в ході лікування

Показник	Дослідна група (n=34)			Контрольна група (n=20)		
	1-й тиждень	8-й тиждень	52-й тиждень	1-й тиждень	8-й тиждень	52-й тиждень
Еритроцити, 10^9 /л	4,7 \pm 0,5	4,8 \pm 0,2	4,7 \pm 0,4	4,7 \pm 0,4	4,4 \pm 0,1	4,8 \pm 0,2
Лейкоцити, 10^9 /л	13,7 \pm 2,4*#	10,2 \pm 1,2*#	5,8 \pm 2,1	5,4 \pm 2,3	5,3 \pm 1,9	5,9 \pm 1,4
Гемоглобін, г/л	104,2 \pm 9,2*#	111,1 \pm 8,4*#	124,1 \pm 10,4*#	132,2 \pm 9,9	142,2 \pm 10,7	138,2 \pm 8,1
Гематокрит	0,4 \pm 0,03	0,4 \pm 0,02	0,4 \pm 0,01	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
Тромбоцити, 10^9 /л	380,0 \pm 11,4	494,1 \pm 10,1	280,0 \pm 10,1	494,0 \pm 11,0	398,0 \pm 11,0	492,1 \pm 10,1
Лімфоцити, %	15,6 \pm 1,3	26,0 \pm 1,7	30,9 \pm 4,3	18,6 \pm 1,3	24,2 \pm 1,2	22,1 \pm 1,9
Нейтрофіли, %	68,2 \pm 4,2	64,8 \pm 4,1	52,6 \pm 3,9	62,4 \pm 4,0	58,3 \pm 4,1	46,4 \pm 3,9
Моноцити, %	4,2 \pm 0,1	9,3 \pm 0,2	4,3 \pm 0,2	4,7 \pm 0,1	3,9 \pm 0,3	4,2 \pm 0,2
Еозинофіли, %	0,6 \pm 0,0	3,7 \pm 0,9	2,6 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,4 \pm 0,0
Базофіли, %	0,3 \pm 0,04	0,6 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2	0,6 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,05
Нейтрофіли абс., 10^9 /л	9,8 \pm 0,9*#	4,8 \pm 0,6	2,8 \pm 0,3	2,8 \pm 0,2	3,2 \pm 0,1	3,0 \pm 0,5
Лімфоцити абс., 10^9 /л	1,1 \pm 0,1	2,4 \pm 0,9	2,6 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	1,1 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2
Моноцити абс., 10^9 /л	0,87 \pm 0,08	0,84 \pm 0,08	0,70 \pm 0,04	0,22 \pm 0,02	0,34 \pm 0,02	0,38 \pm 0,04
Еозинофіли абс., 10^9 /л	0,26 \pm 0,02	0,18 \pm 0,04	0,14 \pm 0,02	0,92 \pm 0,08	0,12 \pm 0,04	0,10 \pm 0,06
Базофіли абс., 10^9 /л	0,04 \pm 0,002	0,02 \pm 0,004	0,04 \pm 0,004	0,02 \pm 0,002	0,02 \pm 0,004	0,04 \pm 0,002
Ретикулоцити абс., 10^9 /л	116,3 \pm 12,7	68,7 \pm 8,7	56,0 \pm 9,9	54,4 \pm 6,0	48,6 \pm 4,7	48,8 \pm 5,1
Ретикулоцити, %	1,8 \pm 0,9	1,7 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,1	1,5 \pm 0,4	1,1 \pm 0,2
CRP, мг/л	14,0 \pm 1,2	10,0 \pm 2,2	8,0 \pm 1,9	2,0 \pm 0,2	2,1 \pm 0,9	2,1 \pm 0,7

Примітки: n – кількість хворих; * – різниця статистично вірогідна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$); # – різниця статистично вірогідна при порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в ході лікування

Показник	Дослідна група (n=34)			Контрольна група (n=10)		
	1-й тиждень	8-й тиждень	52-й тиждень	1-й тиждень	8-й тиждень	52-й тиждень
Загальний білок, г/л	70,0±5,7	72,2±4,7	76,5±6,2	76,9±6,1	74,5±8,1	78,9±9,8
Альбумін, г/л	42,3±4,6	44,6±4,3	48,7±5,2	44,3±4,4	48,8±4,9	52,6±5,2
Білірубін, мкмоль/л	8,1±2,4	9,0±2,1	10,0±2,8	10,1±2,6	12,2±3,4	10,5±2,8
прямий білірубін, мкмоль/л	2,2±0,9	4,1±1,1	4,2±1,2	2,8±1,1	4,1±2,1	4,3±2,3
непрямий білірубін, мкмоль/л	6,3±2,2	5,1±2,4	6,1±2,2	8,1±2,2	6,7±2,9	6,2±2,8
АЛТ, ОД/л	16,3±6,6	14,0±5,7	12,2±4,5	22,4±6,7	18,7±5,8	16,4±4,5
АСТ, ОД/л	16,1±5,7	24,1±6,2	22,1±5,2	24,6±4,9	24,1±5,5	28,2±5,2
Глюкоза, ммоль/л	4,4±1,4	4,8±1,8	4,6±2,0	4,9±1,9	4,6±1,3	4,6±2,1
Креатинін, мкмоль/л	89,9±12,9	86,9±12,1	82,4±12,3	89,9±12,4	92,5±12,3	90,2±12,5

Примітки: n – кількість хворих; * – різниця статистично вірогідна при порівнянні з показниками до лікування (p<0,05); # – різниця статистично вірогідна при порівнянні з показниками контрольної групи (p<0,05).

Висновки

У пацієнтів, які отримують адалімумаб, через 52 тижні від початку лікування значно поліпшуються гематологічні та біохімічні показники крові, при цьому суттєво покращується клінічний стан. Таким чином, можна зробити висновок про доцільність та безпечність призначення адалімумабу

для індукції та підтримання ремісії у хворих із середнім і тяжким ступенем НВК.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому необхідно дослідити можливості застосування адалімумабу в пацієнтів із тяжким НВК, рефрактерним до лікування кортикостероїдами.

Література

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. – Тверь : Триада, 2002. – 128 с.
2. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. – Москва : Миклош, 2004. – 88 с.
3. Чопей І. В. Запальні захворювання кишківника: нові підходи / І. В. Чопей, К. І. Чопей, Т. М. Тернушак // Актуальні питання сімейної медицини : матер. міжнар. наук.-практ. конф. – Ужгород, 2011. – С. 91.
4. Agrawal D. Pathogenesis and clinical approach to extra-intestinal manifestations of IBD / D. Agrawal, S. Rukkannagari, S. Kethu // M. Gastr. Diet. – 2007. – Vol. 53. – P. 233–248.
5. Carter M. J. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults / M. J. Carter, A. J. Lobo, S. P. Travis for the IBD Section, British Society of Gastroenterology // Gut. – 2004. – Vol. 53 (Suppl. 5). – P. V1–16.
6. Chang J. C. Medical management of severe ulcerative colitis / J. C. Chang, R. D. Cohen // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 33. – P. 235–250.
7. Cima R. R. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis / R. R. Cima, J. H. Pemberton // Arch. Surg. – 2005. – Vol. 140. – P. 300–310.
8. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind placebo-controlled trial / T. N. Brooklyn, G. S. Dunnill, A. Shetty [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 505–509.
9. Jean Frédéric Colombel, William J. Sandborn, Walter Reinisch [et al.] for the SONIC Study Group // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1383–1395.
10. Kornbluth A. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update) / A. Kornbluth, D. B. Sachar for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 1371–1385.

11. *Pascu O.* Criteria for assessment of disease activity in inflammatory bowel disease / O. Pascu // *Chronic inflammatory bowel diseases: Progress and controversies* / J. Holoman, J. Glasa. – Bratislava, 2000. – P. 59–67.
12. *Spectrum* and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with IBD: a prospective single-center study / T. Felekis, K. Katsanos, M. Kitsanou [et al.] // *IBD*. – 2009. – Vol. 15. – P. 29–34.
13. *Strober W.* The fundamental basis of inflammatory bowel disease / W. Strober, I. Fuss, P. Mannon // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 514–521.
14. *Ursodeoxycholic acid* as a chemoprotective agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis / D. S. Pardi, E. V. Jr. Loftus, W. K. Kremers [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 889–893.

Дата надходження рукопису до редакції: 23.03.2015 р.

Изменения лабораторных показателей у больных неспецифическим язвенным колитом, которые получают биологическую терапию

А.В. Варваринец, Я.Е. Михалко,
И.В. Чопей, В.Ю. Плоскина

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,
г. Ужгород, Украина

Цель – изучить изменение лабораторных показателей крови у больных неспецифическим язвенным колитом на фоне биологической терапии.

Материалы и методы. Проведено исследование 34 пациентов с неспецифическим язвенным колитом продолжительностью не менее 6 месяцев.

Результаты. Исследование длилось 52 недели. Клинический ответ наблюдался у 13 (62%) пациентов через 8 недель после начала лечения, в то время как на 52-й неделе он составлял 15 (75%) пациентов исследуемой группы. Соответственно, на 8-й неделе исследования незначительно повысился уровень гемоглобина до 111 г/л, уменьшилось количество лейкоцитов до $10,2 \cdot 10^9$ /л и снизилось CRP до 10 мг/л.

Выводы. У пациентов, которые принимают адалимумаб, через 52 недели от начала лечения значительно улучшаются гематологические и биохимические показатели крови, при этом существенно улучшается клиническое состояние.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, биологическая терапия, адалимумаб.

Changes in laboratory data in patients with ulcerative colitis who receive biological therapy

A.V. Varvarenyts, Ya.O. Mykhalko,
I.V. Chopey, V.Yu. Ploskina

SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

Purpose – to study the blood laboratory data changes in patients with ulcerative colitis after biological therapy.

Materials and methods. 34 patients with ulcerative colitis were included into the study. It included patients in whom the disease was observed for at least six months.

Results. The study lasted 52 weeks, clinical response was observed in 13 (62%) patients after 8 weeks of treatment, while after 52 weeks it was reached in 15 (75%) patients of the studied group. A slight increasing of the hemoglobin levels (to 111g/l) and decreasing of the white blood cells (to 10.2×10^9 /l), and CRP levels reduction to 10 mg/l were found at the 8-th week of the study.

Conclusions. In patients who received adalimumab after 52 weeks of treatment a significant improvement of hematological and biochemical blood parameters were shown. At the same time, there was also a significant improvement in the clinical condition of patients with ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, biological therapy, adalimumab.

Відомості про авторів

Варваринець Антоніна Василівна – магістр медицини, асистент кафедри терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Михалко Ярослав Омелянович – к.мед.н., доц. кафедри терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Чопей Іван Васильович – д.мед.н., проф. зав. кафедри терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Плоскіна Василь Юрійович – к.мед.н., доц. терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.