

## НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

**С. Шатохина**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Захарова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**В. Шабалин**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН  
<sup>1</sup>МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
<sup>2</sup>Филиал РГМУ НКЦ геронтологии, Москва  
**E-mail:** sv\_n@list.ru

*Описана новая технология диагностики и оценки эффективности лечения неспецифического язвенного колита, основанная на морфологическом исследовании дегидратированных образцов сыворотки крови.*

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, морфология нектоточной ткани, диагностика, оценка эффективности лечения.

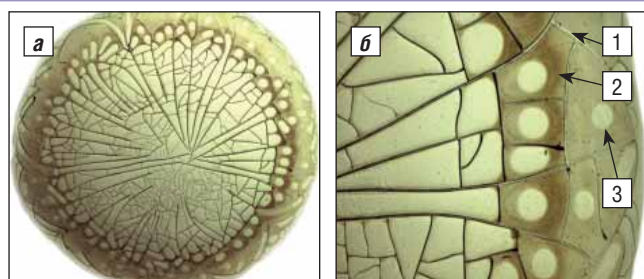
**Н**еспецифический язвенный колит (НЯК) – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое вызывает язвенно-деструктивные изменения слизистой оболочки прямой и толстой кишки. НЯК имеет хроническое рецидивирующее течение и нередко сопровождается развитием опасных для жизни осложнений. Тяжесть течения заболевания, преимущественное поражение лиц молодого возраста, прогрессирующее увеличение числа больных НЯК в последние десятилетия обуславливают особую актуальность данной проблемы [1, 2]. К регионам с высокой частотой язвенного колита относятся Северная Америка, Великобритания, Европа, Австралия. Распространенность НЯК в разных районах мира составляет от 28 до 117 больных на 100 тыс. населения [8–10].

Сотрудниками Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) были изучены клинко-эпидемиологические характеристики НЯК. Оказалось, что его распространенность в Московской области составляет 19,3 на 100 тыс. населения [1, 3]. Ранее больные с диареей, примесью крови в стуле, наличием анальных трещин, синдромом раздраженного кишечника, хроническим панкреатитом с экскреторной недостаточностью длительно наблюдались без проведения эндоскопического и гистологического исследования. Выявление больных НЯК в Московской области было организовано следующим образом: всех пациентов, у которых на протяжении 1–3 лет отмечалось выделение крови при дефекации, направляли в гастроэнтерологическое отделение МОНИКИ для углубленного обследования на воспалительные заболевания толстой кишки. К настоящему времени практически все больные НЯК в Московской области состоят на диспансерном учете.

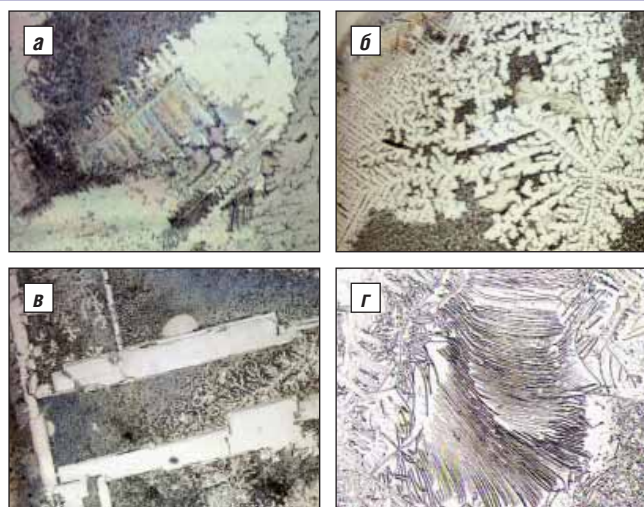
В связи с появлением новой диагностической технологии – морфологического анализа дегидратированной биологической жидкости человека [4, 5] – мы поставили перед собой цель изучить особенности морфологической картины дегидратированной сыворотки крови у больных НЯК для определения возможности ранней диагностики заболевания и оценки эффективности лечения.

Известно, что наиболее объективные сведения о состоянии организма получают при морфологическом исследовании. Вместе с тем понятие «морфология» в медицинской практике в последнее время стало распространяться не только на клеточные структуры, но и на биологические жидкости. Показано, что биологические жидкости организма при переходе в твердую фазу в процессе самоорганизации приобретают устойчивые морфологические формы, специфика которых определяется молекулярным составом биологической жидкости.

Жидкие среды организма характеризуются всеми компонентами внутриклеточного и внеклеточного метаболизма, являясь, таким образом, информационными носителями интегрального гомеостаза как на организменном, так и на органном уровне. Структура дегидратированной капли биологической жидкости, например сыворотки крови, по информационному наполнению может быть приравнена к структуре гистологического среза и имеет характерную для каждого вида жидкости морфологическую картину, обладающую особенностями, вызванными тем или иным физиологическим или патологическим процессами в организме. Новая технология «Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (Литос-система)» разрешена для применения в клинической практике Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Разрешение ФС №2009/155 от 15 июня 2009 г.).



**Рис. 1.** Фация сыворотки крови в норме: а – радиальная симметрия трещин ( $\times 10$ ); б – фрагмент фации: 1 – трещины; 2 – отдельные участки, ограниченные со всех сторон трещинами); 3 – конкреции (округлые образования внутри отдельных участков).  $\times 60$



**Рис. 2.** Текстуры сыворотки крови: а, б – здорового человека; в, г – при разных патологических состояниях (объяснение в тексте).  $\times 100$

В клинике гастроэнтерологии МОНИКИ обследованы 67 больных (42 женщины и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 78 лет с установленным (по результатам эндоскопического, рентгенологического и гистологического исследований) диагнозом НЯК. Обследованы 2 группы больных НЯК: 1-я (n=34) – до начала терапии, 2-я (n=33) – в процессе длительного лечения. У всех больных исследовали системную организацию сыворотки крови по технологии «Литос-система», в основу которой положены методы клиновидной и краевой дегидратации [6].

Метод клиновидной дегидратации состоит в следующем. На специальную тест-карту, расположенную строго горизонтально, наносится капля сыворотки крови объемом 0,02 мл (20 мкл), диаметром 5–7 мм. Капля высушивается при температуре 20–25°C и относительной влажности 55–60% при минимальной подвижности окружающего воздуха. Продолжительность периода высыхания (до момента анализа структуры) – 18–24 ч. Исследование системной организации дегидратированной капли проводилось с помощью стереомикроскопа MZ12 фирмы Leica.

Клиновидная дегидратация обуславливает оптимальные условия самоорганизации, в результате чего формируется сухая пленка – фация (от лат. *facies* – форма), структура которой отражает индивидуальные биологические параметры пациента. В норме фация сыворотки крови имеет радиальную симметрию основных трещин, соединенных между собой поперечными прямыми трещинами одинаковой ширины (рис. 1). При патологии структуры фации теряют симметрию и приобретают весьма разнообразные формы системного и локального уровня.

Краевая дегидратация сыворотки крови проводится в аналитических ячейках. Техника выполнения исследования состоит в следующем: полуавтоматической пипеткой-дозатором капли сыворотки крови объемом 0,02 мл наносят на предметное стекло, которое накрывают покровным. Созданные аналитические ячейки (не менее 4) выдерживают при температуре 20–25°C и относительной влажности 55–60% в течение 7 сут. Морфологическую картину анализируют методом обычной микроскопии при увеличении в 10–100 раз. При структурировании сыворотки крови в процессе медленного испарения воды в аналитической ячейке образуются кристаллы, наблюдаемые в виде текстур при обычной микроскопии. У практически здорового человека в сыворотке крови определяются текстуры только 2 видов: папоротникообразные и переходные (рис. 2, а, б). При разных патологических состояниях в аналитической ячейке определяются текстуры следующих видов (см. рис. 2, в, г): пластинчатые (признак деструкции), параллельные (признак усиленной пролиферации клеток).

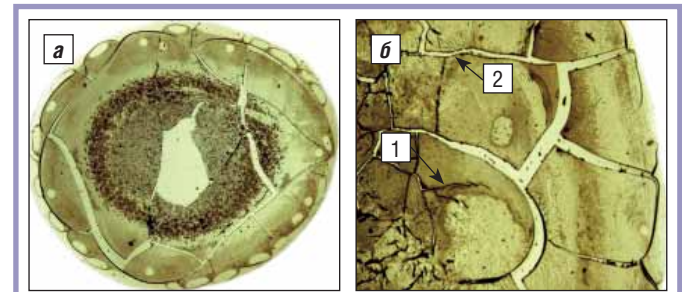
Системная организация фаций сыворотки крови всех больных НЯК до начала лечения имела идентичные специфические особенности: аномально широкие, неравномерные по ширине трещины, что являлось ярким отличием от структур фаций сыворотки крови как здоровых людей, так и больных с различными патологическими процессами. Отмечали неровность контуров трещин – извитость, ступенчатость, наличие тупиковых трещин, один конец которых заострен и не соединен с другой трещиной (рис. 3). В аналитических ячейках сыворотки крови преобладала пластинчатая текстура (признак деструкции, см. рис. 2, в).

У больных НЯК 2-й группы, т.е. получающих лечение, у которых заболевание находилось в стадии ремиссии, морфологической картины сыворотки крови, подобной описанной нами в дебюте заболевания, мы не встретили. При более детальном рассмотрении локальных структур в фации сыворотки крови можно было отметить в отдельных случаях наличие тупиковых трещин. Однако главным их отличительным признаком у леченых больных НЯК являлось наличие признаков

усиленной пролиферации клеток (текстура в виде каскада параллельных линий, см. рис. 2, г).

В таблице представлены данные, четко дифференцирующие диагностические признаки НЯК до лечения и после начала эффективной терапии.

Фации сыворотки крови больных НЯК с впервые установленным диагнозом (до начала лечения) имели очень широкие трещины и даже раскалывались на отдельные фрагменты, что указывало на аномально плотное свертывание определенного пула белковых молекул при дегидратации. Данная особенность системной организации сыворотки крови у больных НЯК свя-



**Рис. 3.** Типичная фация сыворотки крови больного язвенным колитом до начала терапии; а – трещины разной ширины, радиальная симметрия трещин отсутствует,  $\times 10$ ; б – фрагмент фации сыворотки крови больного язвенным колитом: извитость трещин, тупиковые трещины (соответственно 1, 2),  $\times 60$

#### Морфологические особенности дегидратированной сыворотки крови у больных НЯК до начала лечения и в процессе терапии

Морфологические признаки дегидратированной сыворотки крови	Частота признака (n=67), %	
	до лечения (n=34)	в процессе терапии (n=33)
Аномально широкие трещины в фации с потерей радиальной симметрии	100	0
Извитость, ступенчатость трещин	100	0
Тупиковые трещины	100	21
Текстура нормы (папоротникообразная)	0	28
Текстура переходная (дендритная)	87	100
Текстура деструкции (пластинчатая)	100	34
Текстура усиленной пролиферации клеток (каскад параллельных линий)	0	100



**Рис. 4.** Типичные фации сыворотки крови больных с диареей: в краевой зоне фаций видны тонкие трещины, в центральной – локусные формирования солевых структур.  $\times 10$

зана, на наш взгляд, с выраженной гетерогенностью агрегатного состояния белковых структур организма. Больным НЯК свойственна повышенная потеря воды через пораженную слизистую стенку толстой кишки, и для поддержания гомеостаза клетки вынуждены продуцировать высокогидрофильные молекулы белка. Поэтому при дегидратации капли сыворотки крови больных НЯК происходит аномальное «растрескивание» фаций, так как белковые молекулы с повышенной гидрофильностью на стадии образования геля, отдавая воду, свертываются значительно плотнее, чем менее гидрофильные.

Следует отметить, что у больных НЯК не отмечалось признаков обезвоживания организма, так как водно-солевой обмен у них был компенсирован за счет повышенной гидрофильности белковых структур.

Ранее мы сопоставляли системную организацию сыворотки крови больных НЯК и больных с диареей [7]. Было показано, что морфологическая картина фаций сыворотки крови больных с диарейным синдромом коренным образом отличалась от описанной у больных НЯК. Системная организация сыворотки крови у больных с диареей характеризовалась циркулярным типом: в центре фации отмечались круговые зоны солевых структур, а в краевой зоне — единичные тонкие трещины (рис. 4). Солевые структуры в центре фации сыворотки крови у больных с диареей указывали на истинную дегидратацию организма и гипопроотеинемия, в то время как при НЯК подобных структур мы не находили. То есть при диарее приспособительный механизм защиты организма от дегидратации — выработка белков с повышенной гидрофильностью — не успевал развиваться.

При краевой дегидратации в составе текстур сыворотки крови у больных НЯК 1-й группы преобладал маркер деструкции (пластинчатая текстура). Признаков усиленной пролиферации клеточной ткани ни в одном случае выявлено не было. При адекватной терапии больных НЯК и наступлении ремиссии заболевания системная организация фаций сыворотки крови не отличалась какими-либо специфическими признаками, т.е. трещины были тонкими, отсутствовали их извитость, конусность. Вместе с тем в аналитической ячейке сыворотки крови ярко проявлял себя маркер усиленной пролиферации клеток (параллельная текстура). Логично предположить, что заживление дефектов слизистой толстой кишки способствовало сохранности водного гомеостаза и клетки перестали вырабатывать молекулы белка с повышенной гидрофильностью. Поэтому системная организация фаций сыворотки крови у больных НЯК 2-й группы не отличалась какими-либо специфическими особенностями, по которым этих лиц можно было бы отнести к больным НЯК.

Известно, что из традиционно принятых для диагностики методов НЯК (эндоскопический, рентгенологический, патоморфологический) приоритетным считается эндоскопический. Однако у многих больных НЯК с момента появления первых клинических симптомов до постановки диагноза проходит длительный период, нередко исчисляемый годами. Это связано с многообразием клинических проявлений заболевания и возможным выходом на передний план так называемых внекишечных симптомов.

Новая диагностическая технология восполняет этот пробел, так как позволяет активно выявлять больных НЯК, например при проведении диспансерного обследования населения. При этом для морфологического анализа используется сыворотка крови больного (всего 0,1 мл) в составе пробы, забираемой для других анализов. В проведенных нами исследованиях сыворотки крови более 6,5 тыс. амбулаторных пациентов (обследования не были связаны с заболеваниями кишечника) в 2 случаях «с одного взгляда» на фацию сыворотки крови был

диагностирован НЯК: 1 пациент — мужчина 37 лет — согласился на эндоскопическое исследование толстой кишки (с последующим патоморфологическим анализом биоптата), и диагноз НЯК был подтвержден. В другом случае женщина 54 лет, врач-терапевт по профессии, была удивлена поставленным ей диагнозом. От эндоскопического обследования в нашем учреждении она отказалась, но сообщила о факте неожиданной смерти своей племянницы 22 лет, погибшей год назад во время путешествия в поезде от кровотечения из кишечника (своевременная медицинская помощь не могла быть оказана из-за длительного переезда между станциями). Окончательный диагноз при патологоанатомическом исследовании: НЯК. В дальнейшем пациентка по телефону сообщила о подтверждении диагноза НЯК при полном клиническом обследовании.

Новая диагностическая технология «Литос-система» в отличие от традиционных методов диагностики, базирующихся на оценке патологических изменений клеточной ткани, позволяет осуществлять диагностику НЯК на молекулярном уровне, а именно — по особенностям системной организации фаций сыворотки крови, обусловленной наличием в крови определенного пула высокогидрофильных молекул белка. Технология дает также возможность достаточно просто и достоверно осуществлять оценку эффективности терапии по морфологическим признакам, характеризующим усиленную пролиферацию клеточной ткани с потерей специфических для язвенного колита нарушений системной организации фаций сыворотки крови.

## Литература

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь, 2002.
2. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. и др. Неспецифический язвенный колит. — М., 2008.
3. Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. и др. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997; 2: 67–71.
4. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. — М., 2001.
5. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике // Клин. лаб. диагностика. — 2002; 3: 27–36.
6. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (Литос-система). Новая медицинская технология. — М., 2009.
7. Шатохина С.Н., Мишуrowsкая Т.С., Цодиков Г.В. и др. Маркеры воспалительных и невоспалительных поражений толстой кишки // Альм. клин. мед. — 2010; 23: 33–7.
8. Bernstein C., Wajda A., Svenson L. et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study // Am J. Gastroenterol. — 2006; 101 (7): 1559–67.
9. Mendelof A. The epidemiology of chronic inflammatory Bowel Disease. Ed by G. Jarnerot. — 1992; 15–34.
10. Langholz T., Munkholm P., Nielsen O. et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987 // Scand. J. Gastroenterol. — 1991; 26: 1247–56.

## NOVELTY IN THE DIAGNOSIS OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS AND IN THE EVALUATION OF ITS TREATMENT EFFECTIVENESS

Professor **S. Shatokhina**, MD<sup>1</sup>; **N. Zakharova**, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; Professor **V. Shabalin**, MD, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences<sup>1</sup>; **M.F. Vladimirsky** Moscow Regional Research Clinical Institute; <sup>2</sup>Research Consulting Center for Gerontology, Branch, Russian State Medical University, Moscow

*The paper describes a new technology based on the morphological study of dehydrated serum samples for the diagnosis of nonspecific ulcerative colitis and the evaluation of its treatment effectiveness.*

**Key words:** nonspecific ulcerative colitis, noncellular tissue morphology, diagnosis, evaluation of treatment effectiveness.