

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-285-292
EDN: KUOZBX

УДК 616.34-002.44-07



Е.В. Болотова¹, К.А. Юмукян^{1,2}, А.В. Дудникова^{*1}

¹— ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая
больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ

E.V. Bolotova¹, K.A. Yumukyan^{1,2}, A.V. Dudnikova^{*1}

¹— State budgetary educational institution of higher professional education «Kuban
state medical university» Ministry of health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

²— State Public Health Budget Institution Scientific Research Institute — Ochapovsky
Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region Public Health Ministry, Krasnodar, Russia

New Diagnostic Possibilities for Determining the Activity of Ulcerative Colitis: The Role of Neutrophils

Резюме

Заболеваемость язвенным колитом в последние годы растет, и его развитие в молодом возрасте стало тенденцией, которая прогностически неблагоприятна. Клиническая картина язвенного колита часто расплывчата, что приводит к изначально ошибочному диагнозу. Оценка эффективности лечения и риска рецидива язвенного колита, требующая инвазивного вмешательства — одна из основных диагностических проблем. Целью исследования был анализ данных современной научной литературы о неинвазивных биомаркерах язвенного колита. Проанализированы данные зарубежных и отечественных статей по теме исследования, опубликованных в Pubmed и eLibrary за последние 5-10 лет. Биомаркеры нейтрофильного происхождения являются перспективным направлением в первичной диагностике и оценке активности язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, нейтрофилы, неинвазивные биомаркеры

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.01.2022 г.

Принята к публикации 29.03.2022 г.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 285-292. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-285-292 EDN: KUOZBX

Abstract

The incidence of ulcerative colitis has been increasing in recent years, and its manifestation at a young age has become a trend that is prognostically unfavorable. The clinical picture of ulcerative colitis is often vague, which leads to an initially erroneous diagnosis. One of the main problems is to assess the effectiveness of treatment and the risk of recurrence of ulcerative colitis, which requires invasive intervention. The aim of the study was to analyze the data of modern scientific literature on noninvasive biomarkers of ulcerative colitis. The data of foreign and domestic articles on the research topic published in Pubmed and eLibrary over the past 5-10 years are analyzed. Biomarkers of neutrophil origin are a promising direction in the primary diagnosis and assessment of ulcerative colitis activity.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, neutrophils, noninvasive biomarkers

*Контакты: Анна Валерьевна Дудникова, e-mail: avdudnikova@yandex.ru

*Contacts: Anna V. Dudnikova, e-mail: avdudnikova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.01.2022

Accepted for publication on 29.03.2022

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. New Diagnostic Possibilities for Determining the Activity of Ulcerative Colitis: The Role of Neutrophils. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 285-292. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-285-292. EDN: KUOZBX

БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЛФ — лактоферрин, ММП — матриксные металлопротеиназы, СРБ — С-реактивный белок, СРК — синдром раздраженного кишечника, ФК — фекальный кальпротектин, ЯК — язвенный колит, ANCA — Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), HNE — нейтрофильная эластаза семейства сериновых протеаз, IL-6 — интерлейкин 6, NGAL — Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (нейтрофильная желатиназа), TIMPS 1-4 — Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1-4 (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-4).

Введение

Язвенный колит (ЯК) является одним из двух основных подтипов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Распространенность ЯК, в среднем, составляет 50-230 случаев на 100 000 человек, а ежегодный прирост — 5-20 на 100 000 человек с тенденцией к увеличению во всех возрастных группах [1]. Патогенез ЯК до конца не изучен, появляются все новые исследования, посвященные разработке новых диагностических методик, что особенно важно, учитывая хроническое и непредсказуемое течение ЯК. Самостоятельное заживление и стойкая ремиссия ЯК при отсутствии лекарственной терапии встречается редко, повторные изъязвления и постоянное обновление эпителия увеличивает риск развития колоректальной неоплазии и рака [2]. Заживление слизистых оболочек является ключевой терапевтической целью воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, при этом эндоскопия является золотым стандартом. [3]. Вместе с тем, это инвазивное и обременительное для пациентов исследование, требующее мониторинга состояния слизистой оболочки на разных этапах заболевания. В связи с изложенным, поиск и внедрение новых эффективных малоинвазивных маркеров активности ЯК остается актуальным направлением. Поэтому целью нашего обзора явился анализ данных современной литературы относительно перспективных биомаркеров и их возможной прогностической значимости при ЯК.

Факторы риска развития и прогрессирования ЯК

Этиология заболевания в настоящее время остается не до конца изученной. ЯК исторически являлся заболеванием населения европейских стран, однако, в последние годы наметился рост заболеваемости среди неевропейских групп населения, включая афроамериканскую и азиатскую, что послужило причиной изучения генетических детерминант развития ВЗК [1, 4]. Исследования выявили около 200 локусов восприимчивости к ВЗК в европейской популяции и, по меньшей мере, 35 локусов в азиатской, часть из которых определена как специфичная для Азии [4]. Многие

генетические исследования привели к выявлению полиморфизма генов ВЗК, включая *NOD2/CARD15*, *IL-10*, *IL23R* [4]. Нарушение гомеостаза кишечника в настоящее время рассматривается как основной фактор, способствующий патогенезу и прогрессированию воспаления кишечника при ВЗК [5]. Как показывают современные исследования, нарушению микробиома кишечника способствуют генетические особенности. Так рецептор простагландина EP4, кодируемый *PTGER4*, является необходимым для поддержания целостности эпителиального барьера и нарушение его структуры связано с развитием ВЗК [5].

Несомненно, важна роль взаимодействия генетических и средовых факторов риска развития ВЗК. Так, в работе Min Zhao и соавт. (2022 г.) было проанализировано 255 исследований и определено 25 факторов риска развития ВЗК, семь из которых были актуальны как для восточной, так и для западной популяции: семейная история БК или ЯК, анамнез курения, аппендэктомия, тонзиллэктомия, употребление мяса и мясных продуктов, дефицит витамина D [6]. Остальные факторы, включающие проживание в городской местности, текущее курение, прием антибиотиков и оральных контрацептивов, кесарево сечение, прием изотретиноина, ожирение, употребление жира, яиц и безалкогольных продуктов были связаны с повышенным риском ВЗК только в одной из популяций. Из них факторами риска развития ВЗК для восточного населения стали: употребление яиц, повышенное потребление жира и жирных кислот (как мононенасыщенных, так и полиненасыщенных) [6]. Вместе с тем, авторами определено более 20-ти протективных факторов для ВЗК, восемь из которых стали общими для восточной и западной популяций: наличие домашних и сельскохозяйственных животных, многочисленные роды, физическая активность, анамнез грудного вскармливания, инфицирование *H. pylori*, текущий статус курения и потребление кофе [6]. Примечательно, что защитная роль *H. pylori* так же была ранее продемонстрирована в метаанализе Y.Zhong (2021 г.): получены отрицательные корреляции между *H. pylori* и распространенностью ВЗК, *H. pylori* оказывала защитное действие против ВЗК, а эрадикация *H. pylori* согласно данным метаанализа способствовала рецидиву ВЗК [7].

Недавно проведенный метаанализ 19-ти исследований продемонстрировал важную роль питания в развитии ВЗК [8]. Целью этого исследования стало обобщение данных о повседневном рационе питания взрослых с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми, сопоставимыми по возрасту и полу. Выяснилось, что взрослые с ВЗК получают недостаточно энергии, клетчатки, жирорастворимых витаминов, важных питательных веществ, таких как фолиевая кислота, витамины B1, B2, B3, B6, калий, магний и фосфор. Было обнаружено, что взрослые с ЯК потребляют значительно больше жира и меди, а пациенты с БК значительно меньше белка, железа и клетчатки по сравнению со здоровыми контрольными группами. Другим важным выводом этого обзора стало то, что потребление основных продуктов, считающиеся основой здорового питания, таких как злаки, бобовые, фрукты, овощи и молочные продукты признано недостаточным для людей с ВЗК [8]. Исходя из этого в популяции, возможно, выделить группы лиц с высоким риском развития ЯК для более ранней, в том числе неинвазивной диагностики заболевания.

Инструментальные исследования при ЯК

Предпочтительным методом верификации ЯК является эндоскопическое исследование, позволяющее непосредственно выявить его макроскопические признаки, а также получить материал для гистологического исследования [9]. Эндоскопически при ЯК отмечаются отек слизистой оболочки, исчезновение/ослабление сосудистого рисунка, псевдополипы, исчезновение гаустрации, диффузная гиперемия и гранулярность слизистой оболочки [2]. Следует отметить, что описанные эндоскопические признаки могут наблюдаться при других колитах, в связи с чем, для дифференциальной диагностики принципиальное значение имеет не столько спектр эндоскопических находок, сколько их локализация и характер распространения по кишке [3]. Гистологически для данного заболевания характерен базальный плазмодитоз и нарушение строения слизистой оболочки и/или крипт. Нарушение строения слизистой оболочки и крипт включает несколько явлений: ветвление крипт, изменение размеров крипт, атрофию и неровность слизистой оболочки. Вышеуказанные признаки свидетельствуют о хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, появляясь при длительности воспаления свыше 4-х недель и сохраняясь в фазу ремиссии [3, 10]. У пациентов с обострением ЯК присутствуют и другие признаки воспаления: обнаруживаются группы нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки, нейтрофилы проникают в поверхностный эпителий и в эпителий крипт с образованием «криптабсцессов», определяются эрозии и грануляционная ткань. Эти признаки свидетельствуют об активности процесса и в фазу обострения наблюдаются на фоне признаков хронизации, исчезая при неактивном ЯК [11].

В настоящее время клинические исследования регулярно включают эндоскопическую оценку заживления в качестве конечной точки, и консенсус экспертов рекомендует его в качестве важной цели лечения в клинической практике [11]. Несмотря на прогресс в медикаментозном лечении ЯК, значительная доля пациентов имеет рецидивы заболевания [3, 11]. Это объясняется тем, что у пациентов, достигших заживления слизистой по данным эндоскопии, обычно наблюдается активное микроскопическое воспаление слизистой оболочки толстой кишки [12]. Многочисленные исследования демонстрируют сохранение микроскопического воспаления у большинства пациентов с эндоскопически диагностированной ремиссией, что позволяет предположить, что эндоскопическая оценка слизистой оболочки сама по себе может не полностью характеризовать уровень воспаления при ЯК [13, 14]. Таким образом, имеются основания полагать, что гистологическая ремиссия связана с улучшением клинического результата и именно этот параметр может быть конечной терапевтической целью при лечении ЯК.

Роль нейтрофилов в патогенезе ЯК

У пациентов с ЯК наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами кишечной стенки с последующей выработкой активных форм кислорода и высвобождением сериновых протеаз, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы [15]. Установлено, что нейтрофилы экспрессируют более 1200 клеточных белков, из которых более 400 находятся в секреторных пузырьках и почти 300 в гранулах [16]. Активность заболевания параллельна прогрессирующей нейтрофильной инфильтрации, вовлечению крипт и экссудации нейтрофилов, от минимальной воспалительной активности до выраженного изъязвления [15, 16]. Таким образом, нейтрофильная инфильтрация является отличительной чертой гистопатологии ЯК, отражающей центральную роль нейтрофилов как эффекторных клеток в повреждении слизистой оболочки [17]. Инфильтрация нейтрофильных клеток в эпителий и собственную пластинку является важнейшим компонентом оценки тяжести ЯК, в частности, для гистологической оценки ЯК в баллах Райли и Гебо, а также в недавно предложенном гистологическом индексе Нэнси [17]. Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки коррелирует с эндоскопической тяжестью ЯК и такими системными показателями воспаления, как уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [16, 17]. У пациентов с ЯК выявлено нарушение регуляции апоптоза нейтрофилов, что может быть связано с высвобождением антиапоптотических цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), продлевающим продолжительность жизни гранулоцитов во время воспаления слизистой оболочки [14]. Неконтролируемое накопление нейтрофилов и персистенция в слизистой оболочке кишечника при активном ЯК могут задерживать своевременное разрешение воспаления кишечника [14-17]. Таким образом,

нейтрофилы являются важной частью патогенеза ЯК и, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания, а также потенциально привлекательной фармакологической мишенью для терапевтического вмешательства.

Неинвазивные биомаркеры нейтрофильного происхождения при ЯК

В настоящее время в качестве перспективных неинвазивных маркеров активности ЯК наиболее широко исследованы фекальные маркеры нейтрофильного происхождения: фекальный кальпротектин (ФК) и лактоферрин (ЛФ) [18].

Фекальный кальпротектин (ФК) представляет собой цинк — и кальций-связывающий белок массой 36 кДа. Основным его источником являются нейтрофилы и, в меньшей степени, моноциты и макрофаги. Кальпротектин составляет 60 % растворимых цитозольных белков нейтрофилов и используется в качестве маркера круговорота нейтрофилов. Его можно обнаружить в различных биологических жидкостях, таких как сыворотка крови, слюна и моча, кал [18]. Концентрация ФК в кале пропорциональна миграции нейтрофилов в желудочно-кишечный тракт, и, таким образом, кальпротектин является наиболее широко измеряемым маркером в кале [18, 19]. В клинической практике измерение ФК используется для дифференциации функциональных расстройств кишечника, главным образом синдрома раздраженного кишечника, и воспалительных заболеваний кишечника [18]. У пациентов с ВЗК он применяется в качестве ценного неинвазивного инструмента для мониторинга активности заболевания [20].

Лактоферрин — это белок, связывающий железо в количестве 80 кДа, который был впервые идентифицирован в молоке и присутствует во многих других выделениях. Лактоферрин высвобождается из вторичных гранул нейтрофилов при активации и выполняет множество функций. В дополнение к своим антибактериальным свойствам, он участвует в иммунном ответе, росте клеток и дифференцировке клеток [14].

В нескольких клинических исследованиях изучалась полезность ФК и ЛФ в дифференциальной диагностике ВЗК и синдрома раздраженного кишечника (СРК), для прогнозирования рецидива и в качестве биомаркера активности заболевания при ЯК [21, 22]. Недавно проведенное многоцентровое поперечное исследование ACERTIVE, включавшее 371 пациента показало, что уровни ФК были статистически выше у пациентов с эндоскопической и гистологической активностью, были предложены уровни отсечения 150–250 мкг/г [23]. В крупном исследовании, проведенном в 2013–2017 г с участием 185 пациентов показало, что уровни ФК ≥ 170 мкг/г предсказывает эндоскопическую активность, а ФК ≥ 135 мкг/г предсказывает гистологическую активность [24]. Поэтому в клинической практике для оптимизации идентификации пациентов с постоянной эндоскопической и гистологической активностью

заболевания могут быть выбраны более низкие пороговые значения ФК. Систематический обзор ФК и ЛФ в качестве суррогатов для эндоскопического мониторинга при ЯК, выполненный М.Н. Mosli и соавт. (2017 г.), обнаружил их высокую чувствительность и специфичность (0,88 и 0,73 для ФК и 0,82 и 0,79 для ЛФ соответственно) [16]. В других опубликованных исследованиях чувствительность и специфичность ФК и ЛФ варьирует от 70 % до 90 % [25].

У пациентов с ЯК показатель ФК коррелировал с эндоскопической активностью заболевания с более высокой точностью, достигающей 89 %, по сравнению с индексом клинической активности, повышением уровня СРБ и лейкоцитозом крови (общая точность: 73 %, 62 % и 60 % соответственно) [26]. Кроме того, ФК используется для дифференцировки тяжести колита (чувствительность: 84 %, специфичность: 88 %, AUC: 0,92) [27]. ФК является прогностическим фактором для оценки лечения и течения заболевания (рецидив и послеоперационный рецидив), ремиссии (чувствительность: 92,3 %, специфичность: 82,4 %, AUC=0,924) и обострения ЯК (чувствительность 76 %, специфичность 85 %) [28]. У пациентов с ЯК, получавших инфликсимаб, снижение уровня ФК являлось прогностическим фактором ремиссии заболевания [29, 30]. ФК используется для комплексной оценки пациентов в клинических исследованиях, тестирующих новые лекарственные средства [23–26].

ЛФ также был использован для прогнозирования рецидива ЯК. Предельное значение ЛФ 140 мкг/г кала предсказывало рецидив с чувствительностью 67 % и специфичностью 68 % [29, 30]. W.A. Faubion и соавт. (2018 г.) проведена сравнительная оценка биомаркеров при ЯК и БК по сравнению с эндоскопическими показателями [31]. Маркерами, показавшими наиболее сильную взаимосвязь с эндоскопической картиной, являлись ФК, ЛФ и липокалин [31]. Систематический обзор Y. Wang, и соавт. (2015 г.) демонстрирует, что ЛФ кала является чувствительным и специфичным маркером, который может дифференцировать ВЗК от СРК, по крайней мере, на когортном уровне [32]. Самые высокие уровни ЛФ наблюдались у пациентов с ЯК. Вместе с тем, информативность ЛФ в качестве биомаркера ЯК была поставлена под сомнение и D. Turner соавт. (2010 г.), поскольку ЛФ продемонстрировал ограниченную ценность в прогнозировании чувствительности к кортикостероидам при тяжелом детском ЯК [30].

Учитывая прочную связь с ВЗК, ФК в настоящее время является общей вторичной конечной точкой в клинических интервенционных исследованиях. M.T. Ostermann и соавт. (2014 г.) обнаружили, что увеличение дозы месалазина приводило к последовательному снижению уровней ФК, что коррелировало с более низкой частотой рецидивов [33]. В нескольких работах P. Molander и соавт. (2013 г.) показано, что нормализация уровня ФК после индукционного лечения инфликсимабом предсказывает устойчивую клиническую ремиссию [34].

Важно понимать, что как ЛФ, так и ФК происходят из активированных нейтрофилов (а также макрофагов)

и их уровни хорошо коррелируют с количеством нейтрофилов в кишечнике [35]. Оба маркера обладают антимикробными свойствами, включая связывание железа, которое необходимо бактериям для размножения и связывания липополисахарида [19, 21]. Использование данных белков как биомаркеров обусловлено их устойчивостью к протеолитическому расщеплению и стабильностью в кале [23].

Другие биомаркеры нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК

Нейтрофилы являются многофункциональными клетками, координирующими и иницирующими иммунный ответ организма хозяина на внедрение инфекционного агента или тканевое повреждение. В процессе дегрануляции активированных нейтрофилов на клеточную поверхность и во внеклеточное пространство высвобождаются лейкоцитарные протеазы, которые регулируют взаимодействие систем врожденного и адаптивного иммунитета путем модуляции экспрессии и активности клеточных рецепторов, продуцируемых различными клетками цитокинов [35]. Сенсорами лейкоцитарных и бактериальных протеиназ являются протеолитически активируемые рецепторы, экспрессируемые на поверхности тромбоцитов, лейкоцитов крови и макрофагов, а также эпителиальных, эндотелиальных, тучных, дендритных и прочих клеток, участвующих в развитии воспаления и иммунного ответа [36]. Оценка интенсивности дегрануляции нейтрофилов может быть важной с точки зрения патогенеза многих заболеваний, а также оценки свойств иммуностимулирующих препаратов.

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) состоит из 24-х цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах [37]. Их активность регулируется тканевым ингибитором ММП (TIMPS1-4) [38]. Одним из наиболее тщательно исследованных ферментов ММП является ММП-9 (матриксная металлопротеиназа-9, желатиназа В или желатиназа 92 кДа), демонстрирующая повышенный уровень в сыворотке и слизистой оболочке кишечника у пациентов с активным ЯК [38]. В исследовании 85 пациентов с ЯК, 64 пациентов с БК и 27 пациентов контрольной группы, уровень ММП-9 в сыворотке крови положительно коррелировал с активностью заболевания и был значительно выше в активной фазе ВЗК по сравнению с неактивной, а также при активном ЯК по сравнению с активной стадией БК [39]. Отмечена положительная корреляция ММП-9 с уровнями IL-6 в сыворотке крови, количеством тромбоцитов и лейкоцитов при ЯК. Установлено, что уровни ММП-9 в кале достоверно коррелируют с общим баллом по шкале Майо, уровнями сывороточного СРБ и ФКП [39]. Представлены данные I фазы клинического исследования для GS-574 (антитела против ММП-9), в котором продемонстрирована частота клинического ответа у 43 % пациентов с ЯК против 13 % в группе плацебо [40].

У пациентов с ЯК и БК с активным заболеванием, по сравнению с контрольными группами, в сыворотке крови повышен уровень липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), что указывает на его потенциал в качестве биомаркера активности ЯК [38]. M.de Bruin и соавт. в двух недавних исследованиях изучали комплекс MMP-9/NGAL в качестве сурrogатного маркера заживления слизистой оболочки как при ЯК, так и при БК [41]. Они измерили уровень ММП9/NGAL в сыворотке крови в двух независимых когортах ЯК, получавших инфликсимаб, и отметили, что снижение уровня MMP-9/NGAL наблюдавшееся среди испытуемых могло предсказать заживление слизистой оболочки с высокой специфичностью, достигающей 91 % [41].

Элафин (ингибитор пептидазы-3 или антилейкопротеаза) является ингибитором эластазы нейтрофильных клеток и обладает широкой антимикробной активностью. В исследованиях J. Wang и соавт., уровни элафина в биоптатах толстой кишки были повышены при наличии стриктур у пациентов с ВЗК, что по мнению авторов, иллюстрирует изменение баланса между протеазами и антипротеазами [42]. Вместе с тем, W. Zhang и соавт. в недавно опубликованном исследовании продемонстрировали статистически значимое снижение мРНК элафина при активном ЯК и его повышение в период ремиссии [43]. Относительная экспрессия элафиновой мРНК в лейкоцитах периферической крови при ЯК отрицательно коррелировала со скоростью оседания эритроцитов, С-реактивным белком и модифицированными баллами Майо, а при БК она отрицательно коррелировала с показателями индекса клинической активности [43].

Нейтрофильная эластаза семейства сериновых протеаз (HNE), хранящаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов, обладает широкой субстратной специфичностью и способна разрушать структурные белки, включая эластин, коллагены и протеогликаны [44]. Внеклеточная активность HNE в дополнение к элафину контролируется многими другими эндогенными ингибиторами протеаз, такими как $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1$ -AT), ингибитор секреторной лейкопротеазы (SLPI) и $\alpha 2$ -макроглобулин [45]. Согласно данным некоторых авторов, уровни эластазы нейтрофильных клеток человека повышены в тканях слизистой оболочки у пациентов с ЯК, поэтому они могут быть использованы в качестве биомаркера активности заболевания [46].

Наличие аутоантител против белков нейтрофильных клеток является отличительной чертой многих аутоиммунных заболеваний. В ряде публикаций описываются различные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), являющиеся биомаркерами для диагностики и прогноза ЯК [47, 48]. В частности, анти-протеиназа-3 ANCA значительно более распространен при ЯК, чем у пациентов с БК [48]. Это предполагает возможную роль анти-протеиназа 3 ANCA в качестве серологического биомаркера не только для диагностики, но и для дифференциации ЯК от БК.

Другой сериновой протеазой, связанной с ЯК, является Cat-G. Обнаружено, что экспрессия Cat-G выше

в биоптатах толстой кишки и образцах кала у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми [48]. Экспрессия PAR4 не только выше в этих биоптатах, но также локализуется, в основном, в криптах. Напротив, в биоптатах здоровых добровольцев экспрессия PAR4 наблюдается в цитоплазме неэпителиальных клеток [48].

Маркеры поверхности нейтрофилов CD16, CD177, CD64

Внешняя поверхность нейтрофилов экспрессирует молекулы, которые могут быть биомаркерами или мишенями для лекарств. Соответственно, потенциальная значимость этих молекул в качестве биомаркеров чрезвычайно важна [35, 36]. Эти молекулы являются не просто маркерами на поверхности нейтрофилов, но также участвуют в регуляции клеточных функций. Так, CD16, или Fc гамма-рецептор типа IIIb, обнаруженный на поверхности нейтрофилов, а также на естественных клетках-киллерах и моноцитах/макрофагах, представляет собой Fc-рецептор с низким сродством к IgG [36, 49]. Исследования *in vitro* показали, что CD16 участвует в активации нейтрофилов иммунными комплексами, но не играет роли в других функциях нейтрофилов, таких как фагоцитоз или уничтожение бактерий. Это делает CD16 особенно привлекательной потенциальной терапевтической мишенью при воспалительных заболеваниях, поскольку его ингибирование не поставит под угрозу защиту хозяина от инфекции [50]. Нейтрофильный CD16 также участвует в контексте терапевтического ответа при ВЗК [36, 49]. В литературе описаны индуцированные инфликсимабом нейтрофильные специфичные CD16-связанные аутоантитела [50].

CD177 является еще одним поверхностным маркером, избирательно экспрессируемым отдельным подмножеством нейтрофилов. Интересно, что экспрессия CD177 на нейтрофилах была связана с клинической реакцией на лечение кортикостероидами при тяжелом ЯК [50]. Транскрипт CD177 увеличивался в два раза у пациентов с ЯК, не реагирующих на системную терапию кортикостероидами, а при тестировании на прогностическую значимость стал одним из 10-ти лучших классификаторов резистентности к стероидам у этих пациентов [50]. Для лечения ЯК имеет значение экспрессия CD64, поскольку повышенная регуляция CD64 коррелирует с потерей эффективности инфликсимаба, а экспрессия мРНК CD64 в толстой кишке увеличивается у пациентов, не отвечающих на инфликсимаб.

Заключение

Инфильтрация нейтрофилами занимает центральное место в патогенезе ЯК. Имеющиеся в настоящее время данные о роли биомаркеров нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК чрезвычайно обширны и представляют собой потенциальный научно-практический интерес. Основными проблемами их

применения в настоящее время является разнообразие точек отсечения, методик и сроков сбора образцов кала, высокая стоимость выполнения диагностических тестов. Дальнейшее совершенствование понимания патофизиологии и повышение валидации биомаркеров нейтрофильного происхождения вероятно позволят создать оптимальный алгоритм, включающий ряд клинико-лабораторных маркеров, который поможет снизить потребность в инвазивных диагностических манипуляциях в рутинной практике.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Болотова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>): редактирование текста

Юмукян К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>): сбор материала и анализ полученных данных, написание текста

Дудникова А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>): анализ результатов, написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Bolotova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): text editing

Yumukyan K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): collection of material, analysis of the received data, writing text

Dudnikova A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>): analysis of the received data, writing text

Список литературы/ References

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114): 2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75(1): 27-35. doi:10.15690/vramn1219
Maev I.V., Shelygin Y.A., Skalinskaya M.I., et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020; 75(1): 27-35 doi:10.15690/vramn1219 [In Russian]
3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Архив патологии. 2017; 79(3): 3-9. doi:10.17116/patol20177933-9
Tertychny A S, Akhrieva Kh M, Maev I V et al. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79(3): 3-9 doi:10.17116/patol20177933-9 [In Russian]
4. Tang L, Xu M. Candidate polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2020; 30; 753: 144814. doi: 10.1016/j.gene.2020.144814
5. Wu PB, Qian R, Hong C, et al. Association between PTGER4 polymorphisms and inflammatory bowel disease risk in Caucasian: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(34): e19756. doi: 10.1097/MD.00000000000019756.

6. Zhao M, Feng R, Ben-Horin S, et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 55(3): 266-276. doi: 10.1111/apt.16703
7. Zhong Y, Zhang Z, Lin Y, Wu L. The Relationship Between *Helicobacter pylori* and Inflammatory Bowel Disease. *Arch Iran Med.* 2021; 1; 24(4): 317-325. doi: 10.34172/aim.2021.44
8. Lambert K, Pappas D, Miglioretto C et al. Systematic review with meta-analysis: dietary intake in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54(6): 742-754. doi: 10.1111/apt.16549
9. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(3): 54–62. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(3): 54–62. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62 [In Russian]
10. Rath T, Atreya R, Neurath MF. Is histological healing a feasible endpoint in ulcerative colitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 15(6): 665-674. doi: 10.1080/17474124.2021.1880892
11. Solitano V, D'Amico F, Allocca M., et al. Rediscovering histology: what is new in endoscopy for inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211005692. doi: 10.1177/17562848211005692
12. Arkteg CB, Wergeland Sørbye S, Buhl Riis L, et al. Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248224. doi: 10.1371/journal.pone.0248224
13. Shah J, Dutta U, Das A, et al. Relationship between Mayo endoscopic score and histological scores in ulcerative colitis: A prospective study. *JGH Open.* 2019; 4(3): 382-386. doi: 10.1002/jgh3.12260
14. Muthas D, Reznichenko A, Balendran CA, et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(2): 125-135. doi: 10.1080/00365521.2016.1235224.
15. Singh UP, Singh NP, Murphy EA, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine.* 2016; 77: 44-49. doi:10.1016/j.cyto.2015.10.008
16. Arkteg CB, Wergeland Sørbye S, Buhl Riis L, et al. Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248224. doi:10.1371/journal.pone.0248224
17. Ayling RM, Kok K. Faecal Calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018; 87: 161-190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005
18. Drury B, Hardisty G, Gray RD, Ho GT. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021; 12(1): 321-333. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002
19. Fu Y, Wang L, Xie C, et al. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 2669. doi: 10.1038/s41598-017-02835-5
20. Nemakayala DR, Cash BD. Excluding inflammatory bowel disease in the irritable bowel syndrome patient: how far to go? *Curr Opin Gastroenterol.* 2019; 35(1): 58-62. doi: 10.1097/MOG.0000000000000493
21. Magro F, Lopes S, Coelho R et al. Portuguese IBD Study Group [GEDII]. Accuracy of Faecal Calprotectin and Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin in Evaluating Subclinical Inflammation in Ulcerative Colitis-the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(4): 435-444. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw170
22. Hart L, Chavannes M, Kherad O, et al. Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2020; 14(1): 46-52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz107
23. MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Faecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(6): 802-19; quiz 820. doi: 10.1038/ajg.2015.120
24. Frin AC, Filippi J, Boschetti G, et al. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(1): 11-16. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.001
25. Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, et al. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 197. doi: 10.1186/s12876-021-01788-4
26. Grabherr F, Effenberger M, Pedrini A, et al. Increased Faecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021; 12(1): e00293. doi: 10.14309/ctg.0000000000000293
27. Jangi S, Holmer AK, Dulai PS, et al. Risk of Relapse in Patients With Ulcerative Colitis With Persistent Endoscopic Healing: A Durable Treatment Endpoint. *J Crohns Colitis.* 2021; 15(4): 567-574. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa184
28. Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial, *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016; 10(7): 786–794. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
29. Rubio MG, Amo-Mensah K, Gray JM, et al. Faecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2019; 10(5): 54-63. doi: 10.4291/wjgp.v10.i5.54
30. Turner D, Leach ST, Mack D, et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut.* 2010; 59(9): 1207-12. doi: 10.1136/gut.2010.211755
31. Faubion WA Jr, Fletcher JG, O'Byrne S, et al. EMerging BiomARKers in Inflammatory Bowel Disease (EMBARK) study identifies faecal calprotectin, serum MMP9, and serum IL-22 as a novel combination of biomarkers for Crohn's disease activity: role of cross-sectional imaging. *Am J Gastroenterol.* 2018; 108(12): 1891-900. doi: 10.1038/ajg.2013.354
32. Wang Y, Pei F, Wang X, et al. Diagnostic accuracy of faecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(10): 12319-32
33. Osterman MT, Abera FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces faecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 12(11): 1887,1893 e3.
34. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, et al. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohn's Colitis.* 2013; 7(9): 730-5. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.018

35. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., и др. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология*. 2015; 4: 257-263
Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., CHudilova G.A., et al. Neutrophil granulocytes: a new look at the "old players" in the immunological field. *Immunology*. 2015; 4: 257-263 [In Russian]
36. O'Sullivan S, Gilmer JF, Medina C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 964131. doi: 10.1155/2015/964131
37. Sandborn WJ, Bhandari BR, Fogel R, et al. Randomised clinical trial: a phase 1, dose-ranging study of the anti-matrix metalloproteinase-9 monoclonal antibody GS-5745 versus placebo for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(2): 157-69
38. Thorsvik S, Damås JK, Granlund AV, et al. Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(1): 128-135. doi: 10.1111/jgh.13598
39. de Bruyn M, Arijis I, De Hertogh G, et al. Serum Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin and Matrix Metalloproteinase-9 Complex as a Surrogate Marker for Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(12): 1079-87. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv148
40. Wang J, Ortiz C, Fontenot L, et al. High circulating elafin levels are associated with Crohn's disease-associated intestinal strictures. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0231796. doi: 10.1371/journal.pone.0231796
41. Zhang W, Teng G, Wu T, et al. Expression and Clinical Significance of Elafin in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(12): 2134-2141. doi: 10.1097/MIB.0000000000001252
42. Barry R, Ruano-Gallego D, Radhakrishnan ST, et al. Faecal neutrophil elastase-antiprotease balance reflects colitis severity. *Mucosal Immunol*. 2020; 13(2): 322-333. doi: 10.1038/s41385-019-0235-4
43. Jakimiuk K, Gesek J, Atanasov AG, et al. Flavonoids as inhibitors of human neutrophil elastase. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021; 36(1): 1016-1028. doi: 10.1080/14756366.2021.1927006
44. Curciarello R, Sobande T, Jones S, et al. Neutrophil Elastase Proteolytic Activity in Ulcerative Colitis Favors the Loss of Function of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *J Inflamm Res*. 2020; 13: 233-243. doi: 10.2147/JIR.S234710
45. Mizuochi T, Arai K, Kudo T, et al. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(6): 1538-1544. doi: 10.1111/jgh.15296.
46. Xu Y, Xu F, Li W, et al. The diagnostic role and clinical association of serum proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2020; 55(7): 806-813. doi: 10.1080/00365521.2020.178192
47. De Bruyn M, Ceuleers H, Hanning N, et al. Proteolytic Cleavage of Bioactive Peptides and Protease-Activated Receptors in Acute and Post-Colitis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19): 10711. doi: 10.3390/ijms221910711
48. Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2020; 2087: 3-10. doi: 10.1007/978-1-0716-0154-9_1
49. Fujita M, Kawabata H, Oka T, et al. Rare Case of Adult Autoimmune Neutropenia Successfully Treated with Prednisolone. *Intern Med*. 2017; 56(11): 1415-1419. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7619
50. Planell N, Masamunt MC, Leal RF, et al. Usefulness of Transcriptional Blood Biomarkers as a Non-invasive Surrogate Marker of Mucosal Healing and Endoscopic Response in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(11): 1335-1346. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx09

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;7(2):161-170.
doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub 2021 Nov 29.

Juan S Lasa, Pablo A Olivera, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet

Эффективность и безопасность биопрепаратов и препаратов малых молекул у пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени: систематический обзор и сетевой метаанализ

Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Введение. В настоящее время арсенал средств для лечения язвенного колита средней и тяжелой степени постоянно растет. Авторы постарались сравнить относительную эффективность и безопасность биопрепаратов и препаратов малых молекул для лечения пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени.

Методы. В этом систематическом обзоре и сетевом метаанализе авторы провели поиск в MEDLINE, Embase и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний без языковых ограничений для статей, опубликованных в период с 1 января 1990 по 1 июля 2021. Базы данных основных конгрессов за январь с 1 июля 2018 года по 3 июля 2021 года проверялись вручную. Фаза 3 включала плацебо-контролируемые или прямые рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), оценивающие эффективность и безопасность биологических препаратов или препаратов малых молекул в качестве индукционной или поддерживающей терапии у пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени. РКИ фазы 2 были исключены из-за небольшого размера выборки и включения доз, не изученных в дальнейшем в РКИ фазы 3. Первичным исходом была индукция клинической ремиссии. Сетевой метаанализ был проведен в рамках частотной структуры, в результате чего были получены попарные отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Поверхность под кумулятивным рейтингом (SUCRA) использовалась для ранжирования включенных агентов для каждого результата. Более высокие баллы SUCRA коррелируют с лучшей эффективностью, тогда как более низкие баллы SUCRA коррелируют с большей безопасностью. Также представлены поддерживающие данные по эффективности для испытаний с прямым лечением и рандомизированных респондеров. Это исследование зарегистрировано в PROSPERO, CRD42021225329.

Выводы. Поиск дал 5904 результата, из которых 29 исследований (четыре из которых были прямыми РКИ) соответствовали нашим критериям включения и были включены. Из них 23 исследования оценивали индукционную терапию биологическими или препаратами малых молекул, включающими 10 061 пациента с язвенным колитом. Оценка риска систематической ошибки показала низкий риск систематической ошибки для большинства включенных исследований. Упациитиниб значительно превосходил все другие препараты по индукции клинической ремиссии (инфликсимаб [ОШ 2,70, 95% ДИ 1,18-6,20], адалимумаб [4,64, 2,47-8,71], голимумаб [3,00, 1,32-6,82], ведолизумаб [3,56, 1,84-6,91], устекинумаб [2,92, 1,31-6,51], этролизумаб [4,91, 2,59-9,31], тофацитиниб [2,84, 1,28-6,31], филготииниб 100 мг [6,15, 2,98-12,72], филготииниб 200 мг [4,49, 2,18-9,24] и озанимода (2,70, 1,18-6,20) и занял самое высокое место по индукции клинической ремиссии (SUCRA 0,996). При оценке нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений различий между активными подходами к лечению не наблюдалось. Ведолизумаб занимал самое низкое место как по нежелательным явлениям (SUCRA 0,184), так и по серьезным нежелательным явлениям (0,139), тогда как упациитиниб занимал самое высокое место по нежелательным явлениям (0,843), а озанимода занимал самое высокое место по серьезным нежелательным явлениям (0,831).

Интерпретация: Упациитиниб был наиболее эффективным препаратом для индукции клинической ремиссии (основной результат), но наименее эффективным препаратом с точки зрения нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени. Ведолизумаб был лучшим препаратом с точки зрения безопасности. Из-за недостатка прямых сравнений в опубликованной литературе приведенные результаты могут помочь клиницистам позиционировать лекарства в алгоритмах лечения.