

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2026.1.005>

ЕОЗИНОФИЛ İLTİHAB VƏ ONUN İLTİHABI BAĞIRSAQ XƏSTƏLİKLƏRİNİN GEDİŞATINA TƏSİR İMKANLARI

G.H.Babayeva¹, H.İ.İbrahimli², G.V.Əsədova³, C.S.Musayev⁴

¹Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Terapiya kafedrası; ²Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Səhiyyə təşkili və menecmenti kafedrası; ³Azərbaycan Milli Onkologiya Mərkəzinin İnvaziv diaqnostika və müalicə şöbəsi; ⁴Bakı Patologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə eozinofillərin, xüsusən də eozinofil kation zülalının iltihabi bağırsağ xəstəliklərinin gedişatına təsirinin öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat işinin nəticələri şərh edilmişdir.

Tədqiqata iltihabi bağırsağ xəstəlikləri (İBX) olan 446 pasiyent daxil edilmişdir. Onlardan 390 nəfərdə (87,4%) eozinofil kation zülalının (ECP) səviyyəsinin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir. Bu qrup pasiyentlərdə İBX-nin aktivliyinin həm laborator (yüksək həssaslıqlı C-reaktiv zülal, trombositlərin səviyyəsi, homosistein, fekal kalprotektin və laktoferrin göstəricilərinə görə ifadə olunmuş yüksək iltihabi aktivlik, vitamin D və ümumi zülal/albumin səviyyələrində azalma, İL-10 səviyyəsinin yüksək göstəriciləri), həm endoskopik, həm də morfoloji göstəricilər daha yüksək olmuşdur. Müəlliflərin fikrincə, qanda ECP səviyyəsinin müəyyənləşdirilməsinin laborator diaqnostika üsulları siyahısına əlavə edilməsi İBX-li pasiyentlərdə aparılan bazis terapiyasına cavabın effektivliyini müəyyənləşdirməyə kömək edə bilər.

Açar sözlər: eozinofillər, iltihabi bağırsağ xəstəlikləri, fibroz, eozinofil kation zülalı

Ключевые слова: эозинофилы, воспалительные заболевания кишечника, фиброз, эозинофильный катионный белок

Keywords: eosinophils, inflammatory bowel disease, fibrosis, eosinophil cationic protein

ЭОЗИНОФИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Г.Г.Бабаева¹, Х.И.Ибрагимли², Г.В.Асадова³, Дж.С.Мусаев⁴

¹Кафедра Терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей имени А.Алиева; ²Кафедра организации здравоохранения и ее менеджмента Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей имени А.Алиева; ³Отделение инвазивной диагностики и лечения Азербайджанского Национального Центра Онкологии; ⁴Бакинский Центр Патологии, Баку, Азербайджан

В статье представлены сведения о научном исследовании проведенного с целью изучения влияния эозинофилов, в частности эозинофильного катионного белка, на течение воспалительных заболеваний кишечника.

В исследование было включено 446 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), повышение уровня эозинофильного катионного белка (ЕРС) составило 87,4% (390 пациентов); в данной группе пациентов были выше показатели как по лабораторной (выраженные показатели высокой воспалительной активности по данным: высокочувствительного С реактивного белка, уровню тромбоцитов, гомоцистеина, фекального кальпротектина и лактоферрина, снижению уровня витамина Д и общего белка/альбумина, повышенные показатели по уровню ИЛ-10), эндоскопической, так и по морфологической активности ВЗК. По мнению авторов, дополнительное включение в список лабораторной диагностики определения ЕРС может помочь выявить одну из основных причин отсутствия ответа у пациентов с ВЗК на проводимую базисную терапию.

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) относятся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), характеризуются идиопатической гетерогенностью, хроническим рецидивирующим и непрерывным течением [1,2]. В ответ на потерю целостности эпителиального покрова слизистой оболочки кишечника возникает чрезмерная иммунная реакция, приводящая формированию воспалительного процесса с последующим повреждением тканей [3,4]. В результате постоянного рецидива и непрерывного течения подобный воспалительный «шторм» при ВЗК создает условия для избыточного отложения внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзу кишечника (явным примером для такого состояния служит БК) [4-6]. Характеристика основных иммунных компонентов и медиаторов, участвующих в фиброгенезе кишечника полностью не изучена, в данном аспекте поиск потенциальной роли и «ниши» для эозинофилов в воспалении и фиброзе вновь приобрел актуальность [7-10].

При дегрануляции эозинофилов высвобождается специфический для эозинофилов ЕСР, известный как рибонуклеаза-3 (белок с молекулярной массой от 18 до 22 кДа). ЕСР обладает способностью повреждать клеточные мембраны за счет образования пор в трансмембранных каналах, через которые в клетку могут проникнуть токсичные молекулы [11].

Цель исследования: изучить влияние повышения уровня эозинофильного катионного белка на активность патологического процесса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с января 2016 г. по август 2024 г. среди 446 пациентов с ВЗК (ЯК (231 больных); БК (190 больных), 20 пациентов с микроскопическим колитом (МК), 5 пациентов с не дифференцируемым колитом (НдК). Больным выполняли эндоскопию с забором биопсии для патоморфологического исследования, а также лабораторные исследования: *общий анализ крови*, высокочувствительный СРБ, гомоцистеин, витамин Д, α -ФНО и ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, общий белок, альбумин, железо, ферритин, эозинофильный катионный белок (ЕСР), IgE; общий анализ мочи и альбумин в моче; определение уровней фекального кальпротектина и лактоферрина.

Контрольная группа состояла из 120 пациентов с кишечными симптомами, у которых также проводилась соответствующая лабораторная, эндоскопическая и патоморфологическая диагностика. Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения SPSS Statistics.

Результаты исследования. В основной группе ($n=446$; N1) у 390 пациентов (87,4%) было выявлено повышение уровня ЕРС; количество эндоскопических проявлений средней, средне-тяжелой и высокой активности в данной группе (с элевацией ЕРС) составило 245 случаев (62,8%), количество пациентов с положительным патогистологическим заключением на наличие эозинофилов в биопсийном материале (более 15-35 эозинофилов в поле зрения) – 229 (58,7%), количество больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями – 41 (10,5%). Уровень ЕРС в крови колебался в пределах 27-232 нг/мл ($N<24$ нг/мл). В контрольной группе (N2) у 32 пациентов были анамнестические данные по сопутствующим аллергическим заболеваниям, а у 43 пациентов было выявлено повышение ЕРС в пределах 26,5-149 нг/мл ($OR=12,471$; 95% (CI) 7,821-19,885).

При динамическом наблюдении в группе больных с повышенным уровнем ЕРС в течение 6-48 месяцев произошли изменения: появились новые случаи фиброза у больных **БК**, а также случаи отсутствия ответа на базисную терапию и, как следствие, случаи оперативных вмешательств у больных с ЯК и БК; уровни подъема **ЕСР** в группе больных с осложнениями оказались статистически выше, по сравнению с группой больных без осложнений ($p<0,01$).

При сравнении групп пациентов с **ВЗК** с положительным и отрицательным уровнем ЕРС (<24 нг/мл), выявлены статистически значимые различия по ряду воспалительных и метаболических маркеров. У пациентов с ЕРС+ наблюдались достоверно более высокие уровни в/ч СРБ, тромбоцитов, гомоцистеина в крови, кальпротектина и лактоферрина в кале, а также значительно сниженный уровень витамина Д ($p<0,001$) в крови. Маркеры ИЛ-6 и ИЛ-18 не демонстрировали значимых различий между группами.

Уровень в/ч СРБ был достоверно выше в группе ЕРС+ по сравнению с ЕРС- ($16,85\pm 1,7$

против $6,35 \pm 0,6$ мг/л, $p < 0,01$), что свидетельствует о выраженном воспалительном компоненте у пациентов с высоким уровнем ЕРС. Схожая тенденция наблюдалась для тромбоцитов: $461,65 \pm 46,1$ тыс./мм³ у ЕРС⁺ против $335,8 \pm 33,6$ тыс./мм³ у ЕРС⁻ ($p < 0,01$), что может указывать на усиление протромботической активности в условиях воспаления. Показатели гомоцистеина также были повышены в группе ЕРС⁺ ($17,05 \pm 1,7$ против $10,25 \pm 1,0$ мкмоль/л, $p < 0,01$), что может свидетельствовать не только о нарушении метаболизма метионина, но и потенциально повышенном риске сосудистых осложнений. Концентрация витамина Д была значительно снижена в группе ЕРС⁺ ($4,9 \pm 0,5$ против $20,9 \pm 2,1$ нг/мл, $p < 0,01$), что указывает на его дефицит в условиях хронического воспаления. Фекальный кальпротектин и лактоферрин были значительно выше у пациентов ЕРС⁺ ($1791 \pm 17,9$ и $135,5 \pm 13,5$ мкг/г соответственно) по сравнению с группой ЕРС⁻ ($1269 \pm 12,7$ и $57,5 \pm 5,7$ мкг/г, соответственно; $p < 0,05$ для кальпротектина и $p < 0,01$ для лактоферрина), что свидетельствует о высоком воспалительном процессе на уровне слизистой оболочки кишечника. Уровень альбумина в моче также различался между группами ($3,7 \pm 0,4$ мг/л у ЕРС⁺ против $8,3 \pm 0,8$ мг/л у ЕРС⁻, $p < 0,01$), отражая не только нефротоксический, но возможно и сосудистый компонент воспаления. Показатели провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-18) статистически значимо не различались между группами ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о сис-

темном, но схожем цитокиновом профиле воспаления вне зависимости от ЕРС-статуса. Полученные выше данные подтверждают связь между снижением ЕРС и выраженностью воспалительного ответа при ВЗК.

У пациентов с положительным статусом по ЕСР выявлены статистически и клинически значимые признаки трофологической недостаточности (выраженная белково-энергетическая недостаточность), включая снижение уровней общего белка, альбумина, железа и ферритина. В тоже время у пациентов с ЕСР – показатели были ближе к норме. Оба маркера дефицита железа (железо и ферритин) значительно снижены у пациентов обеих групп. Однако у ЕСР⁺ железо ниже на ~60% от нормы, тогда как у ЕСР⁻ ~48% указывает на более выраженный железодефицит при эозинофильной активации. IgE повышен в обеих группах, но у ЕСР⁺ IgE выше ($89,6$ vs $67,3$), что может свидетельствовать о более активном аллергическом/атопическом компоненте. Эти данные указывают на необходимость более интенсивной нутритивной коррекции и более глубокого изучения с соответствующей коррекцией анемии у пациентов с эозинофильной активацией.

При анализе влияния элевации ЕРС на ряд показателей активности процесса у пациентов с ВЗК были выявлены более высокие корреляционные взаимосвязи в комбинациях «ЕРС и в/ч СРБ», «ЕРС и фекальный кальпротектин», «ЕРС и фекальный лактоферрин» (Рис. 1 и 2).

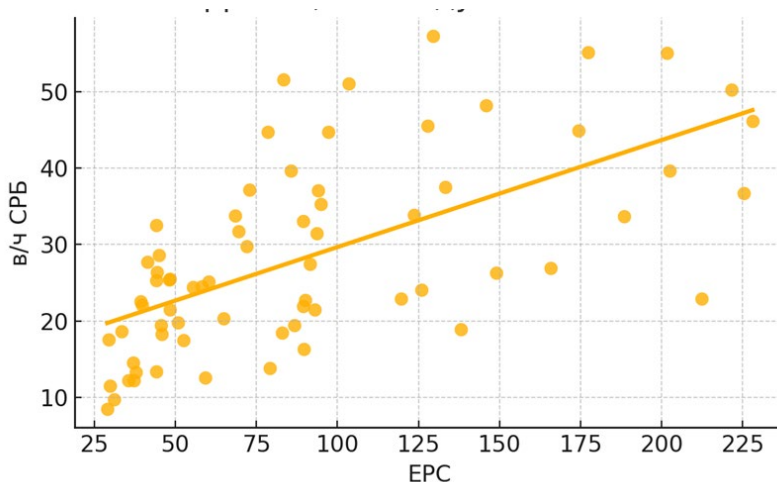


Рис. 1. Корреляция между измененным ЕРС и в/ч СРБ при ВЗК

Результат коэффициента Спирмена: $\rho = 0,668$, $p < 0,0001$, данные по коэффициенту Пирсона: $r = 0,623$, $p < 0,0001$.

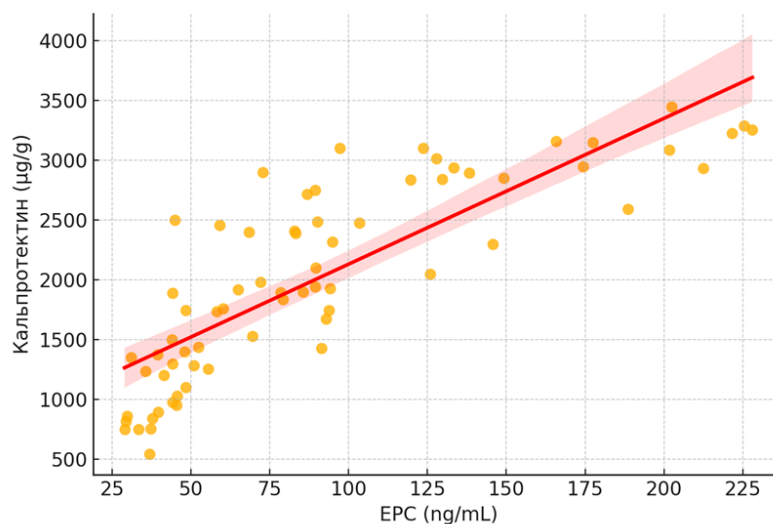


Рис. 2. Корреляция между измененным ЕРС и фекальным кальпротектином при ВЗК
Коэффициент Спирмена: $\rho = 0,881$, $p < 0,0001$, коэффициент Пирсона: $r = 0,829$, $p < 0,0001$.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой положительной связи между ЕРС и уровнем в/ч СРБ, что может указывать на вовлеченность эозинофильного воспаления в системный острофазный ответ.

Обе метрики указывают на статистически значимую сильную положительную корреляцию между ЕРС и кальпротектином, то есть активацию мукозального воспаления (Рис. 3).

Высокая положительная связь между уровнями ЕРС и фекального лактоферрина отражает усиление воспалительного ответа у пациентов с ВЗК.

Анализ уровня интерлейкинов в зависимости от активации ЕРС показал отсутствие статистически значимых различий по α -TNF, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 между

группами ЕРС+ и ЕРС-. Хотя и ИЛ-18 является доминирующим цитокином в воспалительном каскаде у пациентов с ВЗК, вне зависимости от фенотипа (ЯК, БК, МК, НдК) и наличия ЕРС, наиболее близкой к значимому уровню оказалась разница по ИЛ-10 (20,9 пг/мл у ЕРС+ против 18,0 пг/мл у ЕРС-, $p=0,063$), что может указывать на возможную тенденцию к повышению уровня данного противовоспалительного цитокина у пациентов с эозинофильной активацией. Наличие ЕРС+ может быть ассоциировано с большей вариабельностью уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-8, IL-10, α -TNF), что требует дальнейшего исследования, а высокие стандартные отклонения в группах с α -TNF, IL-8 и IL-10 указывают на гетерогенность ответа и необходимость стратификации пациентов.

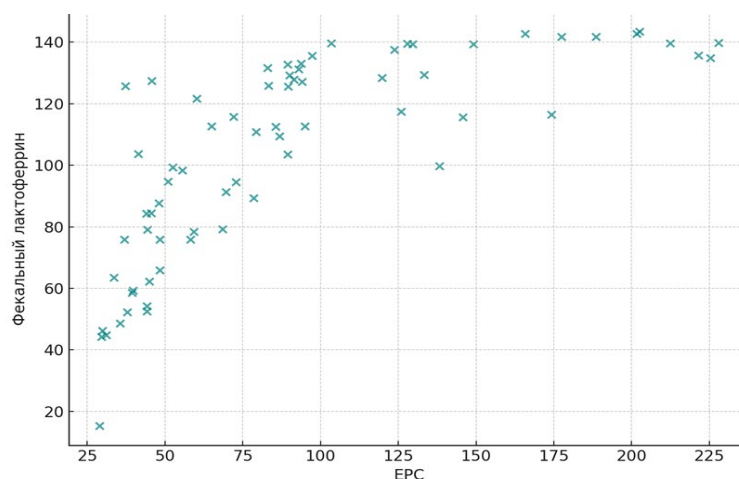


Рис. 3. Корреляция между измененным ЕРС и фекальным лактоферрином при ВЗК
Коэффициент корреляции Спирмена: $\rho=0,868$, $p<0,0001$,
коэффициент корреляции Пирсона: $r=0,734$, $p<0,0001$.

Обсуждение. Эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта довольно часто относят к аллергическим патологиям, связанным с тем или иным триггером. Так, например, повышенное отложение ЕРС в тонкой кишке (при патоморфологическом исследовании биоптата) было продемонстрировано также у пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом и коррелировало с тяжестью заболевания [8-11].

Эозинофилы идентифицированы как важные клетки, способствующие инфильтрации иммунных клеток при ВЗК, например, эозинофильная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки в интерпретациях гистологической оценки Geboes при ЯК [11, 12]. Но, к сожалению, на раннем этапе гистологической активности довольно часто при эндоскопическом исследовании выявляется или нормальная слизистая оболочка кишечника, или же минимальная эндоскопическая активность, не характерная для эндоскопической картины ВЗК, что и затрудняет обычно дифференциацию нозологии.

Высокие уровни фекального ЕРС коррелировали с консервативным «не ответом» на проводимую базисную терапию, следовательно и с необходимостью изменения стратегии лечения [17,18]. Роль ЕРС в развитии фиброза кишечника пока еще не описана. Учитывая высокое содержание медиаторов в

эозинофильных гранулах, участвующих в воспалении и / или фиброзе, эозинофилы предстают в особо заманчивом «скрытом зеркале» контекста фибростенозирования при ВЗК, а значит и в поиске новых «мишеней» для лечения [8-10, 14, 15].

Отличие нашего исследования от вышеприведенных исследований в основном заключается в том, что нами был изучен ЕРС, определяемый в крови, а не в кале. Фекальный ЕРС нормализуется с частичным восстановлением целостности слизистого покрова (то есть минимальная активность сохраняется), а ЕРС, определяемый в крови, остается выше референтных пороговых показателей до полного исчезновения любого эозинофильного воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической эффективности определения ЕРС у пациентов с ВЗК.

Заключение. Учитывая тесную корреляцию повышенного уровня ЕРС с маркерами воспаления при ВЗК (у 87,4% пациентов), высматривается «красная ниточка» указывающая на то, что ЕРС можно использовать в качестве персонализированного диагностического инструмента как для мониторингирования всех степеней активности (от ремиссии и выше), так и для индивидуальной коррекции базисной терапии у пациентов с ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Souza H.S.P., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current State of the Art//Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016, 13, p.13–27.doi:10.1038/nrgastro.2015. 186
2. Mirkov M.U., Verstockt B., Cleynen I. Genetics of Inflammatory Bowel Disease: Beyond NOD2 // Lancet.– 2017, № 2:224–34. doi: 10.1016/S2468-1253 (16) 30111-X
3. Zhang M., Sun K., Wu Y., Yang Y., Tso P. et al. Interactions Between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in IBD // Front Immunol, 2017, 8:942. doi: 10.3389/fimmu.2017.00942
4. Rieder F., Fiocchi C., Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients With IBD // Gastroenterology (2017) 152:340–50. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.047
5. Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A. Fibrosis: From Mechanisms to Medicines // Nature (2020) 587:555–66. doi: 10.1038/s41586-020-2938-9
6. Herrera J., Henke C.A., Bitterman P.B., Herrera J., Henke C.A., Bitterman P.B. Extracellular Matrix as a Driver of Progressive Fibrosis // J Clin Invest (2018) 128:45–53. doi: 10.1172/JCI93557
7. Filippone R.T., Sahakian L., Apostolopoulos V., Nurgali K. Eosinophils in IBD Di// Inflamm Bowel Dis (2019) 25:1140–51. doi: 10.1093/ibd/izz024
8. Babayeva G.H., Ibrahimli H.I., Mahmudov U.R., Guliyev F.V., Asadova G.V. et al. The role of eosinophilic inflammation in inflammatory bowel diseases: conductor or “first” violin? // (Chapter) In book: Eosinophils and Their Role in Human Health and Disease (edited by Dr. S. Shamsadin Athari and Dr. Luis Rodrigo). 2024.p-99-129 doi: 10.5772/intechopen.1005563
9. Babayeva G.H., Asadova G.V., Musayev J.S., Mahmudov U.R. et al. Difficulties in the differential diagnosis of Crohn's disease // (Chapter) in book: Crohn's Disease - The Current State of the Art (edited by: Dr. Partha Pal) 2023, p.31-61. doi:10.5772/intechopen.110699

10. Babayeva G.H., Ramazanov M., İsqenderov N., Kerimova K. Laboratory diagnosis of ulcerative colitis and the possibility of personalized assessment in real conditions // (Chapter) in book: Unveiling Ulcerative Colitis - A Comprehensive Approach to Understanding and Management (edited by Daniela Cornelia Lazar), 2025, p.3-39. doi 10.5772/intechopen.1001701
11. Jacobs I., Ceulemans M., Wauters L., Breynaert Ch., Vermeire S., Verstockt B., Vanuytsel T. Role of Eosinophils in Intestinal Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease: An Overlooked Villain? // Front Immunol. (2021) 12: 754413. doi: 10.3389/fimmu.2021.754413
12. Canavese G., Villanacci V., Antonelli E. et al. Eosinophilia – Associated Basal Plasmacytosis: An Early and Sensitive Histologic Feature of Inflammatory Bowel Disease // Apmis (2017) 125:179–83. doi: 10.1111/apm.12639
13. Zazos P., Patsiaoura K., Nakos A. et al. Severe Eosinophilic Infiltration in Colonic Biopsies Predicts Patients With Ulcerative Colitis Not Responding to Medical Therapy // Color Dis (2014) 16:O420–30. doi: 10.1111/codi.12725
14. Migliorisi G., Mastroiocco E., Buono A.D., Gabbiadini R., Pellegatta G. et al. Eosinophils, Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, and IBD: A Critical Review // J. Clin. Med. 2024, 13(14), 4119; <https://doi.org/10.3390/jcm13144119>
15. Shah K., Ignacio A., McCoy K.D., Harris N.L. The Emerging Roles of Eosinophils in Mucosal Homeostasis // Mucosal Immunol (2020) 13:574–83. doi: 10.1038/s41385-020-0281-y

EOSINOPHILIC INFLAMMATION AND ITS IMPACT ON THE COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

G.H.Babayeva¹, H.I.Ibrahimli², G.V.Asadova³, J.S.Musayev⁴

¹*Department of Therapy, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev;*

²*Department of Health Organization and Management, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev;*

³*Department of Invasive Diagnosis and Treatment, National Oncology Center of Azerbaijan;
Baku Pathology Center, Baku, Azerbaijan*

Summary. This article discusses the results of a study aimed at investigating the impact of eosinophils, particularly eosinophil cationic protein (ECP), on the course of inflammatory bowel diseases (IBD).

The study included 446 patients with inflammatory bowel diseases (IBD). Among them, 390 (87.4%) had elevated levels of ECP. In this group of patients, the activity of IBD was more pronounced in laboratory results (indicating high inflammatory activity with high-sensitivity C-reactive protein, platelet levels, homocysteine, fecal calprotectin, and lactoferrin, a decrease in vitamin D and total protein/albumin levels, and high interleukin-10 (IL-10) levels), as well as in endoscopic and morphological indicators. The authors suggest that the determination of ECP levels in the blood should be added to the list of laboratory diagnostic methods, as it may help determine the effectiveness of the response to the baseline therapy administered to IBD patients.

Автор для корреспонденции:

Бабаева Гюлюстан Гамид кызы – Кафедра терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей имени А.Алиева

E-mail: ghababayeva@gmail.com

ORCID ID 0000-0002-5805-3741

Təqdim edilmişdir: 16.09.2025

Qəbul edilmişdir: 20.12.2025