

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ПЛАХОТНИКОВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ОСЛОЖНЕННЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И
МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

14.03.03– патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный консультант: Герой Труда ДНР, член-корр. НАМНУ, ЗДНТУ, доктор медицинских наук, профессор

Игнатенко Григорий Анатольевич

Официальные оппоненты: **Михайличенко Вячеслав Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Попандопуло Андрей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР

Кривобок Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, МЗ ДНР

Ведущая организация: **Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»**, г. Луганск, МЗ ЛНР

Защита состоится «17» января 2020 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.022.05 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» ноября 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.022.05

Стрельченко Ю.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Одной из самых распространенных и инвалидизирующих патологий среди воспалительных заболеваний кишечника является язвенный колит (ЯК) (Сергиенко Е.И., 2010; Randall-Demllo S., 2016), который по течению, осложнениям и летальности занимает одно из лидирующих позиций в структуре болезней пищеварительной системы (Адлер Г., 2001; Абдулхаков С.Р., 2009; Targan S. R., 2003; G. Van Assche, 2010).

В патогенезе ЯК предполагается значение сложных изменений иммунологической реактивности, дисбиотических сдвигов, воспалительных и аллергических реакций, генетических факторов, нервно-психических нарушений (Корнеева О.И., 2007; Комаров Ф.И., 2008; Шельгина Ю.А., 2012; Циммерман, Я. С., 2013). Патогенез ЯК продолжает активно изучаться (Fumery M., 2018). Сегодня он представляет собой процесс сложного, многокомпонентного и многоуровневого взаимодействия различных патофизиологических механизмов локального и системного воспаления, развивающихся на фоне генетической предрасположенности к неадекватному иммунному ответу как со стороны иммунной системы организма в целом, так и локальной иммунной системы пищеварительного тракта (Воробьев Г.И., 2008; Румянцев В.Г., 2009; Ивашкин В.Т., 2015; Маркова А.А., 2015).

Патогенетическая терапия, существенно усовершенствованная и расширенная в последние годы, дала значимый прирост позитивных результатов лечения (Dignass A., 2012; Hutchings H.A., 2017; Tominaga K., 2018). Вместе с тем, у 16-25% больных ЯК развивается резистентность к проводимому лечению, что в большинстве случаев требует проведения сочетанной медикаментозной терапии или хирургического лечения, являющегося при ЯК скорее методом отчаяния, поскольку не предполагает никакой патогенетической направленности, существенно увеличивая летальность и значительно ухудшая качество жизни и ее продолжительность у выживших (Richards D.M., 2001; Dignass, A., 2012; Xiaofa Qin, 2012).

Наиболее серьезной проблемой в лечении ЯК является гормональная зависимость и резистентность, которые наблюдаются у 35% пациентов ЯК (Su C., 2007; Харитонов А.Г., 2016). У этого контингента больных отмечаются наихудшие результаты консервативной терапии, самая высокая хирургическая активность и, как следствие, низкая выживаемость и неудовлетворительное качество жизни (Gassull, M., 2001; Imperiali G., 2017; Luo J., 2018).

Понимание механизмов развития осложненных и резистентных форм ЯК помогут в разработке новых направлений лечения и профилактики.

Степень разработанности темы

В настоящее время рассматриваются несколько групп факторов, имеющих основное значение в формировании осложненных и рефрактерных форм ЯК. На первое место следует поставить первичную стероидную резистентность (Харитонов А.Г., 2016; Laharie D., 2018). В ее основе могут лежать некие изменения в организме пациента, которые снижают или же сводят к минимуму эффективность стероидных гормонов. Феномен первичной гормональной

резистентности при хронических воспалительных заболеваниях кишечника остается неизученным. Полагают, что в его основе лежит патология рецепторного аппарата клеток к воздействию глюкокортикоидных гормонов (ГКГ). Вторичная гормональная резистентность также может быть многофакторной, поэтому без должного внимания к ее причинам и механизмам, применение даже самых современных средств терапии не всегда оказывается эффективным. Механизмы толерантности к другим (кроме ГКГ) базисным классам медикаментозного лечения остается неисследованными. Не менее важной причиной формирования вторичной гормональной резистентности является оппортунистическая инфекция. Она представляет собой состояние, вызванное микроорганизмами, которые в обычных условиях малопатогенны, но при развитии аутоиммунного заболевания или на фоне иммуносупрессивной терапии, инфекция становится клинически значимой. К таковым агентам относятся цитомегаловирус (ЦМФ), вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* (Issa M., 2007; Ozturk K., 2014; Sartini A., 2016; Weng M-T., 2017). Представленные данные свидетельствуют о целесообразности углубленного и детального изучения механизмов развития осложненных и резистентных форм ЯК с целью поиска более эффективных и менее токсичных лекарственных режимов, для увеличения выживаемости и оптимизации качества жизни.

Цель исследования – на основании изучения комплекса основных патогенетических механизмов, предикторов неоплазии, лабораторных методов диагностики и морфологических признаков малигнизации толстой кишки выяснить частоту, изучить механизмы и причины, установить особенности клинических проявлений, проанализировать эффективность вариантов лечебной тактики и оценить отдаленный прогноз и качество жизни у больных осложненными и резистентными к лечению формами (РезФ) ЯК.

Задачи исследования:

1. Проанализировать частоту формирования резистентности к лечению у больных ЯК.
2. По результатам прижизненного морфологического исследования биоптатов толстой кишки установить морфологические предикторы при осложненных и РезФ ЯК и оценить их взаимосвязь с клиническими формами заболевания.
3. Выяснить патогенетическую роль системного и локального (кишечного) воспаления у больных осложненными и РезФ ЯК и оценить их проявления в динамике на фоне различных режимов лечения.
4. Оценить изменения качественных и количественных показателей кишечной микрофлоры у больных осложненными и РезФ ЯК и проследить их в динамике проспективного наблюдения на фоне нескольких лечебных режимов.
5. Установить патогенетическую роль фагоцитарных, ауто- и мультииммунных реакций, маркеров сосудистого повреждения/защиты, вязкостных, коагуляционных, агрегационных и метаболических нарушений у больных РезФ ЯК в динамике наблюдения на фоне различных лечебных режимов.

6. Оценить морфометрические изменения эритроцитов периферической крови, изучить взаимосвязь фоллатного и кобаламинового дисбаланса с морфометрическими изменениями эритроцитов периферической крови и проанализировать в динамике их изменения на фоне различных лечебных подходов.

7. Уточнить параметры, отражающие регенераторную функцию у больных осложненными и РезФ ЯК и оценить их динамику на фоне различных лечебных мероприятий.

8. Определить прогностическую роль и оценить взаимосвязь уровня секреторного муцина 5-го типа (mUC 5 AC) с клинико-лабораторными вариантами течения осложненного и резистентного ЯК.

9. Выяснить частоту медикаментозной неэффективности и проспективно оценить результаты пятилетнего лечения и качество жизни у больных осложненными и РезФ ЯК.

Объект исследования: патогенетические механизмы формирования осложненных и РезФ ЯК.

Предмет исследования: клинические симптомы и синдромы осложненного и РезФ ЯК, лабораторные (воспалительные, микробные, аутоимунные, фагоцитарные, сосудистые, вязкостные, тромбоцитарно-агрегационные, фоллатные, регенераторные, метаболические), эндоскопические и инструментальные изменения, непосредственные и отдаленные результаты, показатели качества жизни под влиянием разных режимов хирургического, терапевтического (системного и локального) и многокомпонентного лечения.

Научная новизна исследования

Уточнены, обобщены, расширены и систематизированы научные представления об основных патогенетических механизмах формирования осложненных и РезФ у больных ЯК (воспалительные, микробные, аутоиммунные, фагоцитарные, сосудистые, вязкостные, эритроцитарно-тромбоцитарные, коагуляционно-агрегационные, фоллатные, регенеративные, метаболические). Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов, участвующих в формировании резистентности у больных ЯК. Впервые оценены клинико-лабораторные особенности течения осложненного и резистентного ЯК и проанализировано влияние нескольких лечебно-реабилитационных режимов на эффективность лечения. Впервые проанализированы медикаментозные и немедикаментозные причины резистентности у больных ЯК. Впервые проведен анализ результатов продолжительного наблюдения и эффективности разных лечебных подходов (хирургического и терапевтического с разным набором медикаментозных и немедикаментозных компонентов). Впервые оценена выживаемость и проанализированы причины смерти больных в условиях резистентности у больных ЯК. Впервые обоснована целесообразность и доказана эффективность длительной интракишечной терапии озоном и сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ) наряду со стандартной базисной терапией у больных РезФ ЯК. Впервые проведена комплексная оценка динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне разных режимов лечения. Впервые продемонстрирована диагностическая и

прогностическая ценность секреторного муцина 5 типа у больных осложненным и Рез ЯК.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного, морфологического, инструментального и социологического исследования, выявлены и систематизированы ранее малоизученные патогенетические механизмы у больных осложненным и резистентным ЯК, установлена их общность в патогенетических построениях как с позиции прогрессирования язвенно-некротического процесса, так и формирования резистентности, оценена их динамика в процессе продолжительного периода наблюдения с использованием разных лечебных подходов и наборов лекарственных средств, разработаны и проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий и проанализировано их влияние на выживаемость и качество жизни больных.

Методология и методы исследования: клинические; бактериологический (бактериологический посев кала на питательные среды); гистологический (светооптическое изучение биоптатов толстой кишки с тестом на mUC 5 AC); биохимические (определение мочевой кислоты, фолиевой кислоты, витамина B12, оксида азота (NO), инсулина, С пептида, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина, триглицеридов и фракций липопротеидов крови); коагуляционные (определение протромбинового индекса, времени ретракции плазмы, толерантности плазмы к гепарину, активированного частично тромбопластинового времени, фибриногена, продуктов деградации фибрина; вязкостные; адгезивно-агрегационные (степень, время и скорость адгезии/агрегации тромбоцитов, суммарный индекс агрегации); иммуноферментное (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана A2 (TxA2), простангландин I2 (Pgl2), циклического гуанозинмонофосфата (GMP), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6 и ИЛ-10), туморнекротического фактора альфа (TNF-альфа), фактора роста фибробластов основного (ФРФО), продукты деградации фибрина; полимеразная цепная реакция к возбудителям ЦМВ, Эпштейн-Барр, герпетической, клостридиальной и туберкулезной инфекции; иммуносорбционный (С реактивный белок (СРБ)); иммуногистохимический (моноклональные антитела к mUC 5 aC, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), индекс активации нейтрофилов (ИАН), НСТ-тест, субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+), иммуноглобулины (Ig A, M, G); иммуноферментный (фекальный кальпротектин (ФК)); иммунонефелометрический (ревматоидный фактор (РФ)); иммунофлюоресцентный (антинуклеартные антитела (ANA), антицитруллиновые антитела); инструментальные (фиброколоноскопия с биопсией); рентгенологические (ирригография, рентгеновская компьютерная томография); социологические, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Прижизненное морфологическое исследование биоптатов толстого кишечника позволяет не только установить диагноз, но и анализировать активность и тяжесть воспалительной реакции, оценить длительность и тяжесть стромальных нарушений, прогнозировать течение репаративных процессов и наступление периода ремиссии.

2. Установлены признаки активации системного и локального (кишечного) воспалительного процесса. Хирургическое лечение не влияло на выраженность активности воспалительных реакций. Кишечное озонирование в сочетании с сеансами ИНБГТ (5-я группа наблюдения) в отличие от хирургического лечения (1-я и 2-я группы) и стандартного медикаментозного (3-я группа), способствовало не только снижению активности системной и локальной воспалительной реакции, но и приближали их значений к физиологическому уровню.

3. При осложненном и резистентном колите формируется микробный кишечный дисбаланс, степень выраженности которого находится в прямой зависимости от тяжести проявления колита и активности иммунологических реакций. Дисбаланс проявляется дефицитом бифидо- и лактофлоры с существенным преобладанием стафилококковой и грибковой. Как хирургическое, так и только стандартное противовоспалительное лечение не оказывали влияния на выраженность кишечного дисбиоза. Более интенсивное влияние на процессы восстановления (регенерации) кишечного биоценоза оказывало комбинированное медикаментозное лечение с включением помимо базисных классов лекарственных средств, кишечного озонирования и гипокситерапии.

4. При осложненном и резистентном ЯК развиваются сложные, многокомпонентные, многоуровневые иммунологические нарушения с активацией гуморального звена иммунитета, значительным угнетением фагоцитоза, вторичным иммунодефицитом и процессами мультиаутоиммунизации. Только в отдаленный период наблюдения, включение в лечебный процесс кишечного озонирования и ИНБГТ способствовало постепенному восстановлению и приближению иммунологических показателей к оптимальным значениям.

5. Дисбаланс вазоконстрикторов над вазодилататорами находится в прямой зависимости от активности аутоиммунного воспалительного процесса, присутствия малигнизации, особенностей и длительности течения послеоперационного периода, наличия и тяжести послеоперационных осложнений. В «хирургических» группах (1-я и 2-я группы наблюдения) имело место очень медленное и низко активное восстановление утраченного физиологического баланса. Максимально активное восстановление наблюдалось только в группе комбинированного лечения с озонотерапией и ИНБГТ.

6. При осложненном и резистентном ЯК формируется сложные нарушения текучести крови и коагуляции-агрегации форменных элементов, включающие: повышение вязкости крови, гиперадгезию-гиперагрегацию и угнетение отшнуровки тромбоцитов. Наивысший риск тромботических осложнений прослеживается в группе больных с опухолевой трансформацией. Несколько менее выраженный риск в группе хирургического лечения (2-я группа) и с использованием традиционной терапии (3-я группа), хотя и без значимого регресса нарушений в ходе наблюдения. Максимальная

регрессия коагуляционно-агрегационных нарушений наблюдалась на фоне комбинированного лечения у представителей 5-ой группы.

7. Морфометрические нарушения периферической крови характеризуются макроцитозом с измененными геометрическими характеристиками эритроцитов. Характер гемических нарушений во многом обусловлен фоллатным и кобаламиновым дефицитом, зависящим от тяжести течения и распространенности язвенно-некротического процесса. Фоллатно-кобаламиновый дефицит обусловлен влиянием антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат) и других иммунодепрессантов, являющихся базисным классом длительной терапии. Только на фоне комбинированного лечения в 5-ой группе в отдаленный период наблюдалось постепенная нормализация формы и размеров эритроцитов.

8. Лабораторным маркером, позволяющим оценивать регенеративные процессы и предвидеть наступление морфологической ремиссии в слизистой оболочке кишечника, является ФРФО, который продемонстрировал наилучшие значения в группе 5.

9. У больных осложненным и резистентным ЯК уставлены разнонаправленные метаболические нарушения липидного, пуринового и углеводного обменов.

10. Наиболее частыми случаями медикаментозной резистентности является первичная и вторичная нечувствительность к системным ГКГ, а также производным 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Основными причинами развития немедикаментозной резистентности являются вторичная коагулопатия, значительная распространенность язвенно-некротического процесса, длительность заболевания более 5 лет с частыми рецидивами, инфицирование оппортунистической инфекцией на фоне развития вторичного иммунодефицита, связанного как с аутоиммунными реакциями, так и являющиеся следствием терапии иммунодепрессантами.

11. Наилучшие значения физического и психологического/социального здоровья имели пациенты, получавшие наряду со стандартным медикаментозным лечением, локальную внутрикишечную терапию озоном и ИНБГТ (4 и 5 группы наблюдения). Стандартная общепринятая лечебная программа у представителей 3-ей группы занимает промежуточное положение по величине баллов, отображающих качество жизни.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами и научными направлениями, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2015), XII

Съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015), II Петербургском онкологическом форуме «Белые Ночи-2016» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийском съезде колопроктологов с международным участием «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» (Астрахань, 2016), 3 Международном Конгрессе «Раны и раневые инфекции» (Москва, 2016), III Петербургском онкологическом форуме «Белые Ночи-2017» (Санкт-Петербург, 2017), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... Болезнь» (Донецк, 2017), Общероссийском хирургическом форуме (Москва, 2018), 80-м Медицинском Конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2018).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО), учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, городской клинической больницы №16 г. Донецка, городской клинической больницы №5 г. Донецка, Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря г. Донецка, Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР г. Донецка, Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка.

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре пропедевтической и внутренней медицины, кафедре патологической физиологии, кафедре общей хирургии №1 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ: 19 статей, 18 из которых, включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 10 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. Получен патент на полезную модель.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 398 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 5 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 351 ссылку (из них 202 латиницей), иллюстрирована 33 рисунками и 48 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Из 742 случаев ЯК для дальнейшего проспективного исследования отобрано 174 (23,5%) осложненных и резистентных случаев заболевания. Критериями включения в исследование были: наличие клинических, эндоскопических и морфологических (биопсийных) критериев левостороннего или дистального ЯК, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, медикаментозная резистентность к одному или нескольким базисным

классам противоязвенного лечения (системные и/или топические ГКГ, производные 5-АСК, иммунодепрессанты или ингибиторы фактора некроза опухоли альфа), немедикаментозные причины резистентности, среднетяжелое (2 степень активность по Schroeder/6-10 баллов по индексу Мейо) или тяжелое (3 степень активность по Schroeder/11-12 баллов по индексу Мейо) течение заболевания.

Всем пациентам в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки из нескольких мест слизистой (пораженных и визуально непораженных участков) и при помощи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к mUC 5 АС. Дополнительно гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином, исследовали их в условиях светооптической микроскопии и изучали пролиферативную активность клеток. Риск малигнизации определяли при 60-100% иммуноокрашивания mUC 5 АС и наличии высокого индекса пролиферативной активности в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Таких пациентов относили к категории высокого риска трансформации ЖК в рак. При низком риске интраэпителиальной неоплазии частота иммуноокрашивания mUC 5 АС и индекс пролиферативной активности колебался от 20 до 59%. У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции mUC 5 АС и/или наличии гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли «расширенный» оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака. Второй группе наблюдения с низким риском малигнизации при наличии показаний выполняли обычное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения с учетом предшествующей медикаментозной/немедикаментозной неэффективности. Методом случайной выборки больные с низким риском малигнизации были распределены в 3 однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических ГКГ, препаратов 5-АСК и/или иммунодепрессантов, и/или ингибитора фактора некроза опухоли альфа с учетом резистентности и ранее неэффективного лечения. Пациентам 4-ой группы проводили аналогичное медикаментозное лечение, но с внутрикишечным введением озонкислородной смеси, которую импрегнировали ректально после предварительного очищения кишечника в объеме 100-500 мл. с проточным озонированием кишки концентрацией озона от 10 до 60 мкг/мл при экспозиции 10-15 минут (озонатор «ОЗОН УМ-80», Харьков, Украина) ежедневно в течение 20 дней. Больным 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и ИНБГТ (гипоксикаторы «ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия). Для сравнения полученных результатов в исследование включено 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль) (рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования и рандомизация в группы наблюдения.

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов. На I-м этапе (первые 60 дней с момента рандомизации в группы наблюдения) выполняли либо хирургическое вмешательство (1-я и 2-я группы), или начинали активную консервативную терапию с исключением из комплекса лекарственных препаратов, того класса/классов, к которому/которым ранее наблюдалась резистентность. Целью этого этапа являлось купирование обострения/рецидива и индукция ранней ремиссии. Медикаментозное лечение базировалось на комбинированном медикаментозном лечении с одновременным использованием 2-3 классов лекарственных средств с учетом предшествующей неэффективности. На II-м этапе при положительном результате предшествующего 60-ти дневного лечения и достижении устойчивой ремиссии, дозировки базисных лекарственных препаратов медленно снижали до поддерживающих или переводили на оральный режим приема. В группах больных 4 и 5 начинали кишечное введение озона и проведение сеансов ИНБГТ. На III-м этапе (через год) анализировали частоту достижения устойчивой ремиссии, частоту обострений, осложнений. Целью данного этапа было удержание/сохранение ремиссии на фоне поддерживающих режимов приема медикаментов. На IV-м этапе (через 5 лет) анализировали отдаленные результаты лечения.

Для оценки тяжести атаки ЯК использовали клинические критерии Truelove и Witts (1955 г.) и индекс Мейо, а для оценивания тяжести эндоскопической картины методику Schroeder.

Дисбактериоз кишечника классифицировали по 4-степенной градации.

Параметры гемограммы крови получали при помощи полного гематологического анализатора MicroCC-20plus фирмы «High technology», США.

Показатели СРБ получали при помощи набора фирмы «DAI» (США) путем проведения твердофазового иммуносорбентного анализа.

Изучено 115 гистологических препаратов (75 биопсийных и 40 операционных) с использованием окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимическими методиками. Гистохимическую PAS реакцию проводили для визуализации мукополисахаридов (муцинов). Иммуногистохимически исследовали CD68, CD3, CD20, CD4, CD8, CD34, Ki68, как маркера пролиферации, гладкомышечный актин А, mUC 5 AC. Использовали систему визуализации «POLIVIL», на покровных стеклах «SUPERFROST».

При первичном включении в проект проводили скрининговые исследования для выявления – ЦМВ, Эпштейн-Барр, герпетической, клостридиальной и туберкулезной инфекции, как причины резистентности.

Тяжесть атаки/обострения ЖК оценивали по методике Truelove-Witts.

При помощи рутинных методик проводили определение содержания в периферической крови тромбоцитов (Тр). Для оценки их функционального состояния при помощи лазерного агрегометра «Viola» (Россия) оценивали степень адгезии тромбоцитов (САДТр), время адгезии тромбоцитов (ВАТр) и степень агрегации тромбоцитов (САГТр).

Уровни ФК определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирмы «BUHLMANN» (Швейцария) на приборе «Humanrider» (Германия).

Исследование сывороточных ИЛ-6 и ИЛ-10 проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) путем проведения твердо фазового иммуноферментного анализа на анализаторе RT-2100С (Китай).

Концентрацию TNF- α определяли при помощи реагентов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия), гранулоцит-колониестимулирующего фактора – при помощи набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01.

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови ЭТ1, ТхА2, P_gI₂, GMP и NO. Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amersham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ-56» (Россия).

Для определения содержания в крови лимфоцитов, их субклассов, ЦИК, ФАН, ИАН, НСТ-теста использовали стандартные тесты.

ФАН периферической крови определяли по соотношению к тесту культуры стафилококка штамма 209. Рассчитывали ФАН (ФАН - % клеток, которые вступили в фагоцитоз) через 30 и 90 минут выдержки в термостате).

Иммуноглобулины в сыворотке крови изучали по G. Mancini.

Для определения поверхностных антигенов типа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, суспензию мононуклеаров наносили на предметное стекло.

Стандартными методами определения IgM РФ служили реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалер-Розе). Для выполнения иммунофлюоресценции в качестве субстрата применяли монослой фиксированных и пермобилизированных клеток-мишеней, нанесенных на стеклянные пластинки. Для определения типа свечения и спектра аутоантител (ANA) использовали соответствующие контрольные сыворотки и стандарты, содержащие определенные антитела.

При выполнении радиоиммунохимического тестирования применяли коммерческий набор для конкурентного белковосвязывающего анализа "B 12 /Folat-Gombostat II" компании "Micromedic" (США) для одновременного определения фолиевой кислоты и витамина B 12. Радиометрию проб проводили на автоматическом γ -счетчике "CliniGamma-1272" (LKB-Wallac, Швеция).

Для определения среднего диаметра эритроцитов, их толщины и индекса сферичности использовали окуляр-микрометр.

Установление сывороточного содержания ФРФО проводили иммуноферментным методом (ИФА, 96) с помощью наборов (R 4789) для высокочувствительной диагностики (чувствительность 0,25 пг/мл) (Компания «БиоВитрум», Россия).

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным опросником SF-36.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». За уровень статистической значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Микроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки представлены резко нарушенной архитектурой крипт, уменьшенным количеством бокаловидных клеток и размеров вауолей в них, снижением вплоть до отсутствия интенсивности PAS реакции. Резко выражена лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием эозинофилов и нейтрофилов, много межэпителиальных лейкоцитов с формированием крипт-абсцессов, скопление лейкоцитов среди муцина на поверхности слизистой оболочки (рисунок 2).

Имелись поверхностные изменения с разрастанием грануляционной ткани и клеточной инфильтрацией вокруг подслизистой основы. Визуализируется очаговая резко выраженная пролиферация эпителия крипт, дисплазия эпителия. В слизистой оболочке встречаются лимфоидные фолликулы без реактивных центров. В лимфоузлах резкая гиперплазия лимфоидной ткани, особенно паракортикальной зоны (Т-лимфоцитарной), макрофаги в влимфоузлах богаты гликогеном в центре фолликулов, так и в строме. В 11 исследуемых материалах выявлены очаги пролиферации дна крипт, резкая дисплазия эпителия. При исследовании язв более 0.5 см. морфологически выявлена пролиферация эпителия, пролиферативный эндovasкулит, резкая пролиферация эндотелия, сужением просвета сосудов.

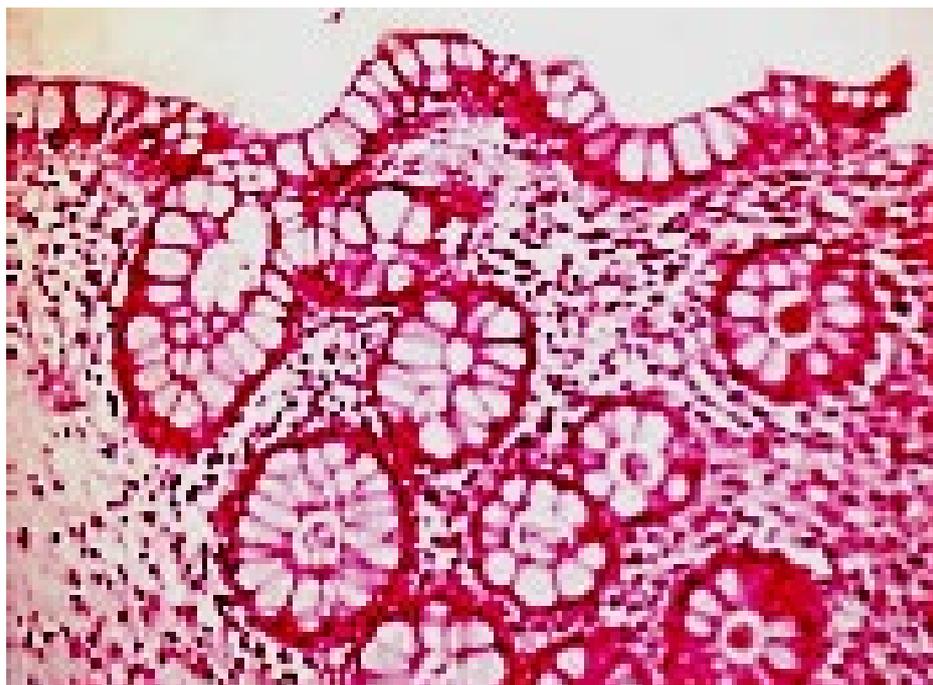


Рисунок 2 - Умеренная до выраженной лимфогистиоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, нарушение архитектоники крипт в слизистой оболочке. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Иммуногистохимическое исследование позволило оценить качественный состав инфильтрата, используя моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD3), В-лимфоцитам (CD20), макрофагам (CD68) (рисунок 3).

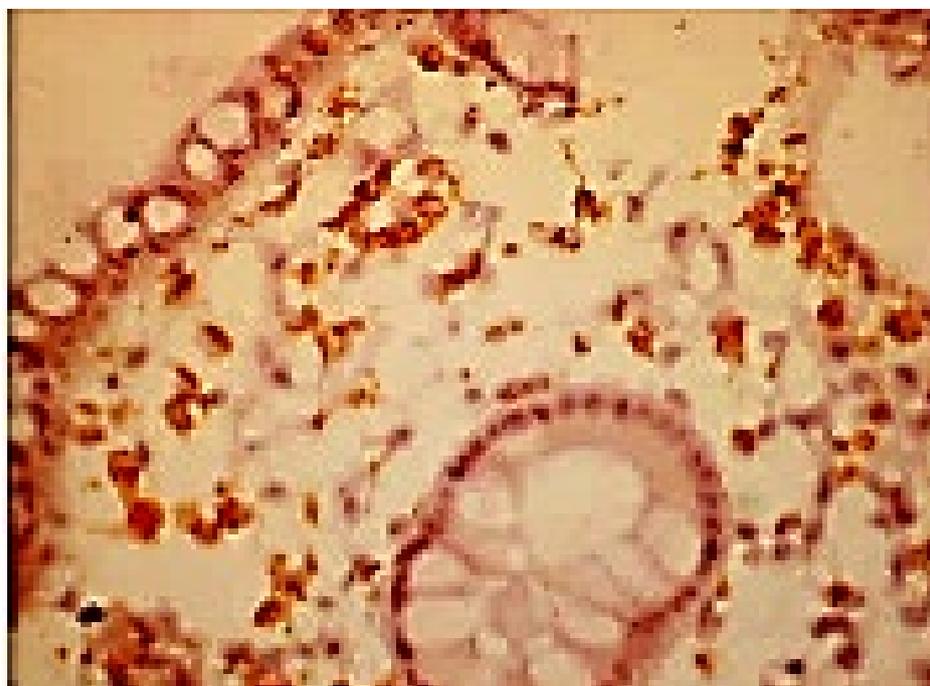


Рисунок 3 - Отдельные группы макрофагов между и вблизи крипт. CD68.

Рассеяные в собственной пластинке лимфоциты представлены в основном Т-клетками. В-лимфоциты сосредоточены преимущественно в лимфоидных фолликулах, но нередко и диффузно вокруг лимфоидных скоплений. В состав

лимфоидных фолликулов, кроме В-лимфоцитов, входило также большое число Т-лимфоцитов и макрофагов.

Кроме лимфоидных фолликулов, макрофаги также были рассеяны в инфильтрате, часто более густо располагаясь в поверхностном отделе под эпителием. В 15 препаратах иммуногистохимически положительная реакция на гладкомышечный альфа-актин. Отмечается полная или частичная утрата перикрипальных миофибробластов.

В 20 препаратах с применением маркера пролиферации Ki-67 отмечался высокий индекс пролиферативной активности от 80% до 100% в эпителии слизистой оболочки. В криптах с многоядерным, многослойным расположением клеток эпителия обнаруживается частичное или полное исчезновение перикрипальных миофибробластов с появлением их пролиферирующих в собственной пластинке (рисунок 4).

Такие изменения свидетельствуют об активном течении воспалительного процесса. В 30 изучаемых биопсийных препаратах морфологически и иммуногистохимически выявлена минимальная или умеренная активность ЯК.

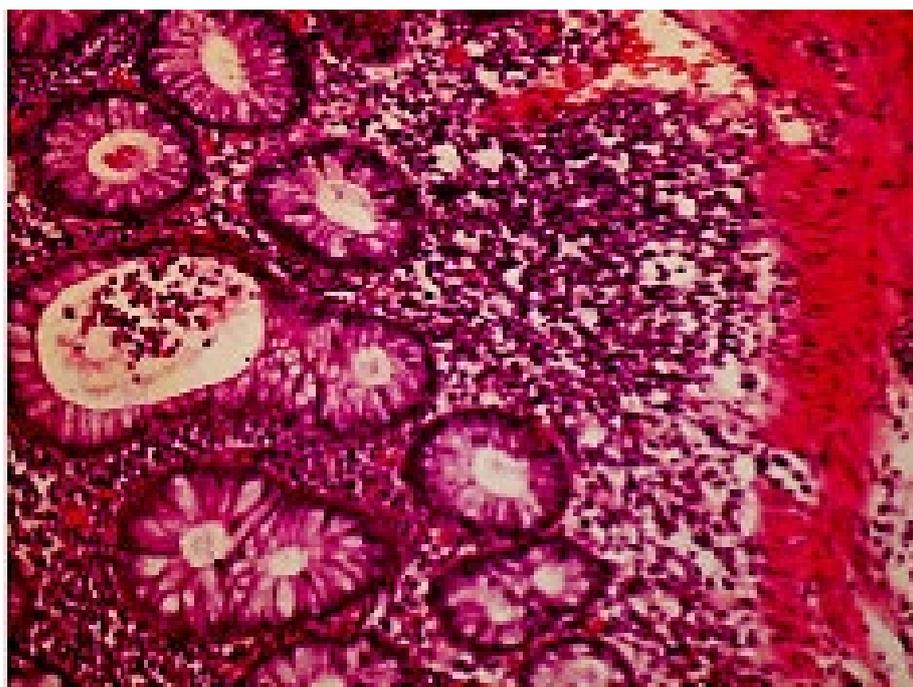


Рисунок 4 - Выраженная диффузная воспалительная реакция в собственной пластинке слизистой оболочки. Скопления клеток в просвете крипты. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200.

Величина ИЛ-10 в группах больных в 4 раза превышали аналогичную величину в контроле. В 1-ой группе, величина ИЛ-10 на 2-м этапе, так же, как и ИЛ-6 и TNF-альфа значительно превышали исходные значения, и лишь, начиная с 3-го этапа, начали статистически достоверно уменьшаться. При этом величина ИЛ-10 на 3-м и 4-м этапах имела только тенденцию к снижению. Во 2-ой группе на 2-м этапе по сравнению с 1-м была тенденция повышения ИЛ-10, но в дальнейшем увеличение сменилось уменьшением, а различия между показателями на 4-м этапе между 1-ой и 2-ой группами составили 9,3 пг/мл. В 3-ей группе, начиная с

1-го этапа, и до последнего прослеживалось плавное снижение ИЛ-10, а величина его в этой группе на 4-м этапе имела значимые отличия от аналогичной величины во 1-ой и 2-ой группах. В 4-ой группе наблюдения темпы и интенсивность снижения концентрации ИЛ-10 превысили аналогичные значения на всех этапах обследования в 3-ей группе. Несмотря на то, что максимальная скорость регрессирования гиперинтерлейкинемии наблюдалась в 5-ой группе, все же на финальном этапе исследования величина изучаемого параметра имела статистически значимые отличия от аналогичного у здоровых людей группы контроля.

В группах больных исходный уровень ТНФ-альфа в 5,5 раз превышал аналогичный параметр у здоровых людей. Так же, как и величина ИЛ-6, ТНФ-альфа в 1-ой группе на 2-м этапе имел существенно превышение над исходным уровнем и только начиная с 3-го этапа очень медленно снижался. Во 2-ой группе на 2-м этапе также, как, и в 1-ой группе наблюдался подъем уровня ТНФ-альфа, однако в отличие от 1-ой группы, уже на 3-м этапе статистически значимое снижение, которое продолжилось и на 4-м этапе исследования. В 3-ей группе больных на 1-м и 2-м этапах динамики уровня ТНФ-альфа установлено не было, но начиная с 3-го этапа, концентрация фактора постепенно и значимо уменьшилась, а ее уровень на 4-м этапе был незначимо, а тенденционно ниже, чем во 2-ой группе. В 4-ой группе наблюдения на 2-м этапе по сравнению с 1-м уровнем ТНФ-альфа понизился, причем такая постепенная тенденция наблюдалась и далее, вплоть до 4-го этапа. На финальном этапе исследования в этой группе величина показателя ТНФ-альфа статистически значимо была меньше, чем аналогичные значения в 1-3 группах. В 5-ой группе больных интенсивное значимое снижение ТНФ-альфа наблюдалось, начиная со 2-го этапа, а результаты лечения на 4-м этапе имели статистически значимые различия с 1-4 группами. Ни в одной из групп наблюдения величина ТНФ-альфа ни сравнивалась с группой здоровых людей, хотя больше всех к контрольной группе приблизились результаты в 5-ой группе на 4-м этапе.

У всех больных концентрация в крови ИЛ-6 в 2,5 раза превышала аналогичную величину контрольной группы. В 1-ой группе на 2-м этапе уровень ИЛ-6 повысился в 2 раза от исходного. По отношению ко 2-му этапу, на 3-м наметилась тенденция к снижению уровня ИЛ-6. Такая же направленность изменений наблюдается при сравнении уровня ИЛ-6 на 3-м и 4-м этапах. Во 2-ой группе на 2-м этапе лечения также наблюдался некоторый прирост ИЛ-6, но меньший по сравнению с 1-ой группой. На 3-м этапе наметилась тенденция к снижению величины данного показателя вплоть до 4-го этапа. В 3-ей группе наблюдения, в отличие от 1-ой и 2-ой групп мы не наблюдались статистически значимого увеличения ИЛ-6 на 2-м этапе наблюдения. Уже на 3-м наметилась тенденция его медленного снижения вплоть до 4-го этапа. В 4-ой группе больных начиная с 1-го этапа мы наблюдали постепенное снижение активности воспаления по уровню ИЛ-6, хотя интенсивность такого регрессирования величины данного показателя и была максимальной у представителей 5-ой группы. Вместе с тем, не смотря на столь интенсивное снижение ИЛ-6 в 5-ой группе его концентрация на 4-м этапе так не достигла соответствующего значения в группе здоровых.

При анализе ФК оказалось, что исходные значения значительно превосходили нормативные значения. Это в большей степени было характерно для представителей 1-ой группы и, в меньшей степени, второй. В 1-ой группе наблюдения уровень ФК вначале увеличился от 1-го ко 2-му этапу, а, затем, постепенно, но не интенсивно снизился. В группе 2 разница колебаний между этапами была существенно менее выраженной, чем в группе 1. В этом смысле, результаты влияния лечения во 2-ой группе менее критичные, чем в 1-ой. В 3-х последующих группах больных имело место однотипная динамика в виде постепенного снижения ФК, причем максимальный регресс достигнут в группе 5, что является отображением более мощного противовоспалительного эффекта системного и локального лечения, а также отсутствия хирургических факторов риска, как у представителей 1 и 2 групп.

У всех пациентов имел место дисбиоз по сравнению с группой здоровых людей. При этом у больных отмечено двукратное уменьшение титра бифидобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (КПНФА), кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью (КПСФА) и бактероидов, 2,5 кратное снижение лактобактерий, на фоне 3-х кратного преобладания стафилококков и 2-кратного превосходства кандиды. Тяжесть угнетения одних и превалирование других микроорганизмов в группах разное. Так, в 1-ой и в меньшей степени выраженности во 2-ой группе наблюдается более интенсивное снижение титра бифидо-, коли-, бактероидной флоры, КПНФА и КПСФА с превалированием кандидозной и стафилококковой по сравнению с исходными данными в группах 3-5. Такой дисбаланс максимально выражен в группе 1. Менее значимые нарушения по сравнению с группой 1, имели место у пациентов группы 2. В группе 1 в динамике наблюдения наблюдалась дальнейшая депрессия бифидо-лакто флоры на фоне прогрессирующего увеличения стафилококковой и кандидозной флоры с максимальными изменениями на 4-м этапе исследования. В группе 2 депрессия бифидо-, лакто- и энтерококковой микрофлоры была менее выражена, чем в группе 1, однако степень активации стафилококковой и кандидозной микрофлоры была практически идентичной представителям группы 1. Стартовые показатели в группах терапевтического лечения (3-5) были однотипными, а показатели бифидо- и лактофлоры выше, чем в группах хирургического лечения. В 3-ей группе на 2 и 3 этапах наблюдалась депрессия бифидо- и лактобактериального пейзажа на фоне нарастания кандидозно-стафилококкового. И хотя степень выраженности такого дисбаланса была менее выражена, чем у представителей группы 1 и 2. Незначительная позитивная динамика отмечена в группе 4, в которой наметилась позитивизация содержания лакто- и бифидо- флоры на фоне значимого уменьшения стафилококковой и кандидозной флоры. Наибольшее восстановление кишечного баланса отмечено у представителей группы 5, хотя многие изученные показатели так и не достигли аналогичных значений в группе контроля.

При анализе ФАН 30, величина этого показателя 2-кратно отличалась от здоровых в сторону уменьшения показателя не зависимо от группы наблюдения. Более выраженная функциональная депрессия фагоцитоза по данному тесту выявлена у представителей 1-ой и, в меньшей степени, 2-ой групп. При анализе динамики ФАН 30 в группе 1 прослеживалось статистически значимое

подавление фагоцитарной активности нейтрофилов на 2 и 3 этапах, в то время, как на этапе реабилитации (4 этап) наблюдался статистически значимый прирост данного показателя. В группе 2 наблюдалась близкая динамика, но в отличие от группы 1, депрессия была не столь выраженной. В группах нехирургического лечения колебания ФАН 30 было менее выраженным. Так, в группе 3 от этапа к этапу наблюдалась тенденция прироста, а в группе 4 такая тенденция сменилась статистически значимым приростом показателя. Максимальный прирост от исходного этапа к финальному отмечен нами у представителей группы 5. В этой же группе были получены наиболее высокие значения ФАН 30 к концу периода исследования, которые статистически достоверно отличались от аналогичных значений на 4-м этапе в других группах больных. Несмотря на довольно интенсивный прирост ФАН 30, величина на 4-м этапе в группе 5 имела статистически достоверные различия с группой практически здоровых лиц. Динамика ФЧ 30 в группе 1 показала сходную изменчивость данного показателя с ФАН 30. Исходная величина ФЧ в 3 раза была меньше, чем у здоровых. На фоне лечения ФЧ 30 продолжало снижаться и только на 3-м этапе появилась тенденция его увеличения, но так и не достигнув на 4-м этапе уровня здоровых людей. В группе 2 направленность изменений была очень схожей с группой 1, однако от последней, угнетение ФЧ не было столь интенсивным. Частичное восстановление величины ФЧ 30 после хирургического этапа лечения имело только тенденционную направленность. В группе 3 мы не наблюдали «провала» величины ФЧ на 3-м этапе лечения, напротив, у этих пациентов, наблюдалось постепенное тенденционное увеличение показателя, которое было не только более интенсивным, но и статистически значимым у представителей групп 4 и 5. Несмотря на активность восстановления ФЧ 30 и достоверные различия в этих группах между 1-м и 4-м этапами, статистически достоверные различия между группами 4 и 5 на финальном этапе лечения не получено. Имела место лишь тенденция более высокой величины ФЧ у представителей 5 группы. Динамика ФАН 90 показала несколько иные значения. Все они имели высоко достоверные различия от здоровых в сторону существенного низкой величины данного показателя. В 1-ой группе наблюдения на этапах 2 и 3 наблюдалось значимое падение ФАН 90, сменившееся тенденцией повышения только на 4-м этапе. Следует отметить, что в этой группе так и не произошло восстановление ФАН до исходного уровня, т.е. фагоцитарная активность нейтрофилов оставалась подавленной, что возможно обусловлено как объемом, размерами и тяжестью самой операции, так и присутствием синдрома воспаления и эндотоксикоза, угнетающих не только костномозговое кроветворение, но и фагоцитоз. В группе 2 также, как и в группе 1, наблюдалось статистически достоверное снижение ФАН 90 на 2-м этапе лечения с последующим постепенным восстановлением показателя. В группе 3 в отличие от групп хирургического лечения, от этапа к этапу наблюдался уверенный достоверный прирост ФАН 90. В группах 4 и 5 такая динамика была более активной и максимально возможной среди групп больных. Более выраженный прирост отмечен в группе 5. ФЧ 90 при исходном определении был 2-кратно меньше уровня здоровых. В группе 1, так же, как ФАН 90, наблюдался «провал» на этапе 2-3. Однако, в отличие от показателя ФАН 90,

при изучении динамики ФЧ 90 мы не наблюдали тенденции восстановления. Напротив, величина ФЧ 90 все снижалась и лишь на финальном этапе исследования возросла. В группе 2 тенденция и закономерность изменений были похожими с группой 1, хотя депрессия ФЧ 90 была менее выраженной. Исходные величины ФЧ 90 в группах 3, 4 и 5 были статистически выше, чем в группах 1 и 2, что указывает на более тяжелое течение болезни и сложные методы лечения, использованные в этих группах, в отличие от «терапевтических» групп наблюдения. В группе 3 мы не наблюдали «провала», который присутствовал в группах 1 и 2. Напротив, имела место тенденция увеличения ФЧ 90. В группе 4 тенденцию роста сменило достоверное увеличение, которое достигло своего максимума среди групп больных, у представителей 5-ой группы. Важным представляется нам не только качественные и количественные параметры фагоцитоза, но и его завершённость. При анализе ИЗФ, следует отметить, что исходные значения во всех группах были в 3-4 раза меньше контрольного. К тому же в группах хирургического лечения ИЗФ был достоверно ниже аналогичных значений в группах 3-5. Динамика его величины представляется нам следующим образом. Если в 1-ой группе на этапах 2-3 наблюдается «провал» величины данного показателя, который во многом совпадает по времени с другими показателями, характеризующими фагоцитоз, то в группе 2 депрессия числовых значений не столь активна, как в группе 1. В группе 3 динамика в сторону повышения ИЗФ имела тенденционный характер. У представителей 4-ой группы эта тенденция сменилась только на 4-м этапе исследования достоверным приростом. А в 5-ой группе каждый последующий этап после исходного имел статистически достоверный прирост показателя. Поэтому наивысшее значение получено в группе 5 (2,8 у.е.).

Исходные величины CD3+ у больных статистически значительно превосходили аналогичный показатель у здоровых. Если у пациентов «терапевтических» групп (3-5) эти значения колебались при исходном определении в области 2,2-2,3 ($10^9/\text{л}$), то в «хирургических» группах 1,8-1,9 ($10^9/\text{л}$). Если в 1-ой и 2-ой группе в процессе повторных исследований прослеживалась тенденция снижения CD3+, сменившаяся восстановлением уровня Т-лимфоцитов до величины исходного значения, то в группе 3 имела тенденция увеличения, а в группе 5 получены статистически достоверные отличия на 4-м этапе в сравнении с 1-м, свидетельствующие об снижении этого показателя до 1,8 ($10^9/\text{л}$). Т-хелперная активность имела близкую направленность относительно колебаний на этапах 1-4. Так, в 1-ой группе наблюдали Т-хелперную депрессию, а величина CD4+ к концу периода наблюдения так и не достигла исходной величины до лечения. Во 2-ой группе наблюдалась аналогичная зависимость, но менее выраженная, чем в группе 1. Напротив, в группе 3 в динамике наблюдения прослеживалась тенденция плавного возрастания данного показателя, а в группах 4 и 5 – напротив, плавного уменьшения. CD8+ в группе 1, напротив, увеличился по сравнению с исходной величиной. Аналогичная, хотя и менее интенсивная динамика, прослеживалась в группе 2. Иная последовательность значений имела место в группах 3-5. В них наблюдалось постепенное, хотя и статистически не значимое увеличение CD8+. Уровень CD16+ в группе 1 в динамике наблюдения имел

устойчивую и постепенную тенденцию к увеличению. В группах 3-5 такая тенденция трансформировалась уже в значимое нарастание, максимум которого продемонстрирован у представителей 5-ой группы. CD22+ в группе 1 имели тенденцию к плавному и постепенному увеличению. В группе 2, напротив, динамики практически не отмечено. В группе 3 наблюдалось постепенное увеличение CD22+, сопоставимое по интенсивности с группой 1. В группах 4 и 5 изменения величины данного показателя не прослеживались. Уровень относительного количества Т-лимфоцитов был достоверно выше в сравнении с группой контроля, также, наблюдалось увеличение количества клеток, обладающих супрессорно-цитотоксической активностью (CD8 +) ($p < 0,05$). Количество клеток, экспрессирующих мембранный маркер (CD16 +) и клеток, обладающих хелперно-индуктивными свойствами (CD4+) оставалось без изменений в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$).

У больных уровень ЦИК статистически достоверно двукратно превосходил аналогичную величину у здоровых. При этом, медленное и постепенное снижение наблюдали в группе 1, а более активное в группе 2. Конечные результаты в группах 3 и 4 были идентичными. В группе 5 наблюдался наибольший регресс титра ЦИК.

Исходные показатели РФ у больных не только 10 кратно превосходили аналогичные показатели у здоровых, но довольно существенно отличались между группами. Наибольшая величина РФ зарегистрирована у пациентов 1-ой группы, несколько ниже – 2-ой, что, очевидно ассоциировано не только с тяжестью течения самого заболевания, но и наличия опухолевой трансформации. Превышение величины показателя РФ во 2-ой группе, по всей вероятности, обусловлено ятрогенным вмешательством. Величина в так называемых «терапевтических группах» (3, 4 и 5) при исходном исследовании оказалась статистически однородной. При изучении РФ в динамике в 1-ой группе больных уже на 2-м этапе характеризуется «всплеском» титра РФ, что опять-таки ассоциировано с хирургическим и послеоперационным периодом и специальными методами лечения. Титр антител удерживался на одинаковом уровне на этапах 2 и 3. На этапе наблюдается статистически значимое уменьшение РФ несколько ниже исходного уровня в этой группе. В группе 2 с исходного титра $214,3 \pm 1,02$ на 2-м этапе происходит «всплеск» до $245,7 \pm 2,85$ МЕ/мл, а в последующем начиная с этапа 3 титр антител регрессировал и снизился в финале исследования ниже исходного уровня. У пациентов группы 3 степень регрессирования титра антител была выше, чем у представителей 2-ой группы. При этом, в данной группе отсутствовал «всплеск» титра антител, прослеживавшийся в группах 1 и 2 на 2-м этапе наблюдения. При этом аналогичные показатели между 2-ой и 3-ей группами статистически различались между собой. На финальном этапе исследования различия между группой 2 и 3 составили 13,2 МЕ/мл. Темпы регрессирования титра РФ в группе 3 превосходили аналогичные в группе 2, а разница между показателями на 4-м этапе наблюдения составила 10,7 МЕ/мл. Титр антител при динамическом изучении у представителей группы 4 оказался еще меньше, чем в группах 2 и 3. При этом на 4-м этапе наблюдения титр РФ был самым низким из

всех групп пациентов, хотя по-прежнему высоко достоверно превосходил аналогичную величину в практически здоровых людей.

Титр Anti-CCP статистически значимо (двукратно) превосходил титр здоровых людей. При этом динамичной изменений его в течение периода наблюдения была во всех группах похожей, без статистически значимых различий между группами (за исключением 1-ой и 5-ой). Уменьшение антителобразования до уровня здоровых лиц достигнуто только у представителей 5-ой группы. Наиболее активно продукция антител подавлялась в группе 5, что указывает на меньшую вероятность поражения суставов или реверсию артрита в процессе лечения у такой категории больных.

Исходный уровень Pgl2 у больных был в 2,5 раза ниже, чем в группе контроля. В 1-ой группе вначале на 2-м этапе наблюдалась тенденция к его дальнейшему снижению и только с 3-го этапа отмечено его значимое увеличение, достигшее 42,2 нг/мл к концу исследования. Во 2-ой группе подобно 1-ой, вначале уровень Pgl2 снизился и только с 3-го этапа стал повышаться. Напротив, в 3-ей группе увеличение Pgl2 было, начиная уже со 2-го этапа с наличием значимых различий между этапами. В 4-ой группе основные тенденции сохранялись, как и в 3-ей группе, однако быстрый и массивный прирост отмечен между 3-м и 4-м этапами. Максимальный прирост Pgl2 наблюдался у представителей 5-ой группы с наличием высоко достоверных отличий между этапами. Кроме того, между величинами Pgl2 на 4-м этапе были получены статистически достоверные различия, свидетельствующие о довольно активном приросте уровня Pgl2 начиная от 1-ой и заканчивая 5-ой группами.

Исходное содержание в крови оксида азота было 2,7 раза ниже, чем у здоровых. Если в 1-ой и 2-ой группах на 2-м этапе имела место тенденция к еще большему понижению NO, то в 3-ей группе – тенденция к повышению, а значимые различия были получены только в 4-5 группах наблюдения. В 1-ой группе значимых изменений оксида азота не происходило. Во 2-ой группе появилась тенденция к его увеличению, а в 3-ей группе отмечен статистически значимый прирост, хотя и интенсивность возрастания от этапа к этапу была невыраженной. Большая интенсификация оксида азота наблюдалась в 5-ой группе, причем это отмечено как с нарастанием его концентрации между этапами, так и между группами на всех этапах кроме 1-го. Вместе с тем, несмотря на существенный прирост в 5-ой группе достичь величины, аналогичной контролю не удалось.

Начальные показатели GMP у больных были в 2,8 раза меньше, чем у здоровых. Если в 1-ой группе в динамике наблюдения отмечено постепенное увеличение этого показателя, то во 2-ой эта активность была выше, в основном между 3-м и 4-м этапами исследования. В 3-ей и 4-ой группах различия между этапами были статистически значимыми. Максимальный прирост ГМФ отмечен в 5-ой группе с наличием значимых отличий от группы здоровых.

Следует отметить, что исходные значения вязкости во всех группах больных статистически значимо превосходили показатель у здоровых. У пациентов 1-ой группы исходный параметр вязкости превышал не только значения в контроле, но и аналогичные параметры в группах 3-5. При этом, на

этапах 1-3 отмечен достоверный регресс величины данного показателя не только до уровня здоровых людей, но и даже меньше. Напротив, на этапах 3-4 происходил рост вязкости, но при этом ее величина не достигла исходных значений до лечения, хотя и значимо превышала контрольные. Во 2-ой группе исходные значения достоверно превосходили контроль и тенденционно группы 3-5, хотя величина вязкости исходно была меньше, чем в группе 1. На фоне лечения на этапах 1-3 ее показатель уменьшился до значений соответствующих контрольной группе, а на этапе 4 снова повысился. В последующем на этапах 3-4 происходило возрастание вязкости. В 3-ей группе параметры вязкости изменялись мало. Напротив, в 4-ой группе имела тенденция к постепенному снижению исходного повышенного значения. В 5-ой группе прослеживается уже статистически достоверные различия между некоторыми этапами (1-2 и 2-3) относительно снижения вязкостных значений до величины, максимально приближенной к норме.

На 1-м этапе исследования в 1-ой группе содержание Тр в периферической крови было ниже аналогичных величин в группе контроля. На 2-м этапе их количество уменьшилось в еще большей степени, что, по нашему мнению, является отражением процессов внутрисосудистого свертывания крови в момент выраженного обострения заболевания, которое в последующем на 4-м этапе лечения сменилось тромбоцитозом, характерным для всей онкологической и “предонкологической” группы больных. Во 2-ой группе аналогичное снижение содержания Тр на 2-м этапе обследования также имело место, но в значительно меньшей степени, чем в 1-ой группе. Возрастание уровня Тр в последующем было не столь интенсивным, чем в 1-ой группе. Аналогичная зависимость была присуща и пациентам 3-ей группы. Напротив, в 3-ой группе на 1-2 этапах снижения не было. На 3 и 4-м этапах наблюдался тромбоцитоз. У представителей 5-ой группы в процессе динамического наблюдения отмечено постепенное увеличение содержания Тр. Вместе с тем, на 4-м этапе тромбоцитоз был наиболее выраженным в 1-2 группах, в 3-5 группах – хотя и менее выраженным.

Степень адгезии тромбоцитов при исходном определении у больных в 1,5-1,7 раза превосходила здоровых, что указывает на высокое сродство форменных элементов крови к адгезивным процессам. У представителей 1-ой группы величина данного показателя этап к этапу только увеличивалась, что наряду с тромбоцитозом у этих же пациентов, существенно повышает риск тромботических событий как локального, так и системного характера. Во 2-ой группе на фоне исходно высоких значений САДТр сначала происходит увеличение, а затем, начиная с 3-го этапа снижение. В 3-ей группе на 2-4 этапах САДТр продолжал уменьшаться. В 4 и 5-ой группах тенденция изменений была похожа на 3-ю группу, однако ни в одной из групп конечный показатель не достиг аналогичного в группе здоровых людей. В 5-ой группе различия с 1-ой группой на финальном этапе лечения для групп больных составляет: 37,7; 17,0; 6,8; 5,8; 3,83%.

Время адгезии тромбоцитов (ВАТр) при исходном определении было меньше, чем в контрольной группе. В 1 и 2-ой группах на этапах лечения наблюдалось постепенное уменьшение величины данного показателя. Напротив, в

3-ей группе значения на 2-м этапе вначале снизились, а затем начиная с 3-го этапа наблюдалось их увеличение. Данная динамика, по нашему мнению, обусловлено высокой интенсивностью язвенно-некротического процесса. В 4-ой группе наблюдалось постепенное увеличение этого показателя. Максимальное увеличение наблюдалось у представителей 5-ой группы, что больше всего приблизило этих пациентов к уровню здоровых людей.

Степень агрегации тромбоцитов при исходном исследовании была статистически выше уровня здоровых людей. В 1-ой группе на 1-2 этапах наблюдался значительный прирост, который в последующем на 3-4-м этапах сменился тенденцией к снижению. Во 2-ой группе наблюдалась аналогичная закономерность изменения показателей, однако, на 3-4 этапах снижение по сравнению с 1-ой группой было более значимым и более интенсивным. В 3-ей группе динамика была выражена слабо, в основном она носила неопределенный «волнообразный» характер. В 4-ой группе больных увеличение на 2-м этапе сменилось вначале тенденцией, а в последующем на 4-м этапе и достоверным снижением. В 5-ой группе наблюдалось довольно критическое снижение, а различия между 1-м и 4-м этапами составили 18,4%.

Средний объем эритроцитов был больше во всех группах больных по сравнению с группой контроля. Вместе с тем, у представителей 1-ой группы он был достоверно больше не только, чем у здоровых, но и представителей 2-5 групп. Макроцитоз является довольно частым явлением у онкологической категории больных. Динамика среднего объема эритроцитов в группе 1 характеризовалась вначале на этапах 1-2 еще большим увеличением эритроцитов и только в последующем на этапах 3-4 уменьшением. Но даже в конце исследования сохранялся довольно значимый макроцитоз. Во 2-ой группе наблюдения изменения изучаемого параметра носили разнонаправленный и не достоверный характер. В 3-ей группе имела место тенденция к снижению объема эритроцитов до уровня здоровых лиц. Такая же тенденция, хотя и более выраженная имела место среди представителей группы 4 и 5.

У представителей всех групп больных имел место дефицит фолиевой кислоты. Вместе с тем, степень снижения его уровня была разной. Так, при исходном определении наиболее низкое значение по сравнению с группой здоровых было получено у представителей 1-ой группы. Чуть больше данный показатель оказался во 2-ой группе. Исходные величины витамина В9 в группах 3-5 были статистически однородными между собой, однако имели достоверно ниже концентрацию данного вещества, чем здоровые. При динамическом наблюдении в группе 1 на этапе 2 наблюдалось наиболее низкая концентрация фолиевой кислоты, которая уже на этапе 3 достоверно возросла, достигнув своего максимума на этапе 4. При этом уровень витамина В9 на этапе 4 превосходил исходные значения в этой же группе, но был достоверно ниже, чем в контроле. В группе 2 тенденция колебания концентрации фолиевой кислоты бала аналогичной группе 1, однако отличалась от последней не столь критическим снижением данного вещества в крови. При этом на финальном этапе исследования уровень исследуемого вещества достоверно превосходил аналогичное значение в группе 1. Кроме того, он достоверно был ниже аналогичного значения в контрольной

группе. В группе 3 исходная величина была статистически ниже, чем у здоровых. В процессе лечения наблюдалась вначале депрессия (до 3 этапа), а затем прирост к 4-му этапу исследования. Несмотря на то, что течение ЯК в данной группе было менее агрессивным, чем в предыдущих группах, а лечение исключительно медикаментозное, достичь оптимальной величины так и не удалось к концу периода наблюдения. В группе 4 наблюдалась депрессия фолиевой кислоты между 1-м и 4-м этапами, однако, в отличие от группы 3 она была не столь выраженной. К 4-му этапу исследования уровень витамина В9 так и не достиг аналогичной величины у здоровых людей. В группе 5 снижение концентрации фолиевой кислоты также имело место на этапах 2 и 3.

Исходная концентрация витамина В12 во всех группах больных была ниже, чем в контроле, однако наиболее низкие значения имели место в группах 1 и 2, т.е. у больных подвергшихся дополнительно, кроме обширной медикаментозной терапии, еще и хирургическому и химиотерапевтическому лечению. Колебания витамина В12 в процессе динамического наблюдения в группе 1 касались вначале снижения на этапе 2, а, затем увеличения, на этапе 3 и 4. Но даже к моменту окончания наблюдения дефицит витамина так и не был ликвидирован. В группе 2 угнетение снижения уровня витамина В12 на этапе 2 было менее значимым, чем в группе 1, а концентрация его к 4-му этапу была выше, чем в группе 1, хотя и имела статистически достоверные отличия от группы здоровых людей. В группе 3 на этапах 2 и 3 наблюдалось понижение уровня витамина В12, сменившееся незначительным ростом на 4-м этапе. В группе 4 наблюдалась аналогичная, однако, не столь интенсивно выраженная депрессия на этапах 2-3, сменившаяся достоверным приростом на этапе 4. В группе 5 исходная величина соответствовала группам 3 и 4, но на фоне динамического наблюдения, концентрация вначале снизилась на этапах 2 и 3, а затем повысилась на этапе 4, но так и не достигла ни исходного уровня до лечения, ни аналогичной величины у здоровых.

Исходные величины ФРФО в группах наблюдения были разными. Так, в 1-ой группе его уровень был минимальным не только по отношению к группе здоровых, но и группам 2-5. У этих же пациентов в динамике наблюдения наблюдался медленный и неинтенсивный рост показателя. Во 2-ой группе наблюдения исходный показатель также был достоверно меньше, чем в группах 3-5, но при этом двукратно превосходил значение ФРФО в группе 1. При исследовании в динамике вначале происходил существенный прирост показателя, как реакция на хирургическое вмешательство, а в последующем – постепенно снижение. На даже на 4-м этапе его величина в 2 раза превосходила исходные данные. В группе 3 исходные значения в 2,5 раза были выше аналогичных в группе 2. На 2-м этапе наблюдалась тенденция к снижению показателя, а в последующем, начиная с этапа 3 – прирост. В группе 4 тенденция колебания ФРФО была идентичная группе 3 с той лишь разницей, что к 4-му этапу наблюдения величина ФРФО была статистически выше, чем в группе 3. В группе 5 наблюдалось вначале постепенное, а затем, более интенсивное нарастание ФРФО, причем на финальном этапе исследования его величина не имела достоверных отличий от аналогичного показателя у здоровых. Стандартная терапия в группе 3 приводила к постепенному и неинтенсивному повышению ФРФО, а на отрезке 1-2 этапа – даже к

снижению, что, по нашему мнению, связано с подбором базисного лечения, в состав которого входили иммунодепрессанты. Лечение в группе 4 было более эффективным, но только на финальном этапе лечения, когда был получен статистически достоверный прирост показателя ФРФО. В 5-ой группе наблюдения прирост ФРФО был вначале мало интенсивным, но все же более выраженным, чем в группах 3-4, но к концу исследования величина показателя регенерации приблизилась к аналогичной величине у здоровых.

Одним из наиболее частой причиной немедикаментозной резистентности являются приобретенные коагулопатии, которые в зависимости от тяжести течения ЯК, стадии, тяжести и распространенности заболевания представлены синдромом рецидивирующих тромбозов или синдромом внутрисосудистого свертывания крови. Второй по частоте явилась оппортунистическая инфекция, которая достаточно часто была представлена микст-инфекцией. Основными возбудителями, обеспечивающими неэффективность терапии, явились вирус простого герпеса, клостридиальная инфекция, реже – ЦМВ и инфекция Эпштейн-Барр. Третьей по частоте причиной явилась значительная распространенность язвенно-некротического процесса.

При анализе причин медикаментозной резистентности оказалось, что большую часть составили пациенты с вторичной стероидной устойчивостью, частота которой превысила 30%. Первичная резистентность встречалась по нашему пониманию редко (не более 11%). С аналогичной частотой мы установили резистентность к препаратам 5-АСК, которые назначали в оральной форме и/или в виде локальных форм для локального ректального введения. Препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и иммунодепрессанты часто относились к категории резерва, которые назначались либо в комбинации с препаратами первого ряда, либо в случаях неэффективности системных ГКГ и/или производных 5-АСК (таблица 1).

Таблица 1 - Частота медикаментозной резистентности у больных ЯК на момент включения в исследование

Причины	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Первичная резистентность к системным ГКГ	4(9,3%)	4(9,1%)	5(11,1%)	5(11,1%)	3(7,1%)
Вторичная резистентность к системным ГКГ	15(34,9%)	15(34,1%)	14(31,1%)	14(31,1%)	15(35,7%)
Резистентность к производным 5-АСК	5(11,6%)	6(13,6 %)	6(13,3%)	6(13,3%)	5(11,9%)
Резистентность к инфликсимабу	3(6,9%)	3(6,8%)	4(8,9%)	4(8,9%)	3(7,1%)
Резистентность к иммунодепрессантам	3(6,9%)	3(6,8%)	4(8,9%)	4(8,9%)	3(7,1%)

Абсолютное и относительное число выживших через 5 лет наблюдения в группах больных имели высоко достоверные различия. Если крайне низкая 5-ти летняя выживаемость в группе 1 (18,6%) объясняется как большим объемом оперативного пособия, раним метастазированием и продолжением неопластического процесса в культе кишки, то в группе 2 она равнялась уже 54,1% и все равно была меньше, чем в группах нехирургического лечения. При этом в каждом случае увеличения количества средств локального и общего лечения, способствовало повышению данного показателя от 68,9% в группе 3 до 90,4% в группе 5. В группе 1 достижение полной клинко-эндоскопической ремиссии составила 25,0%, в группе 2 – 41,7%, а в терапевтических группах увеличивалась пропорционально присоединению локальных или системных реабилитационных мероприятий, достигнув максимума в группе 5.

Частота критерия «ухудшение» и «без перемен» в 1-ой группе была одинаковой (по 25,0%). Во 2-ой группе частота выживших составила 54,1%. При этом частота критерия «ухудшение» и «без перемен» оказалась одинаковой (по 37,5% каждый) (таблица 2).

Таблица 2 - Процент выживших в течение 5-ти летнего периода наблюдения, частота достижения полной клинко-эндоскопической ремиссии и эффективность лечения больных осложненным и резистентным ЯК

	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
% выживших через 5 лет					
Абс. количество и % выживших	8(18,6%)	24(54,1%)	31(68,9%)	35(80,0%)	35(90,4%)
Частота достижения клинко-эндоскопической ремиссии в течение 5 лет					
Абс. (%)	2(25,0%)	10(41,7%) ¹⁾	15(48,4%) ²⁾⁵⁾	19(54,3%) ³⁾⁶⁾⁸⁾	24(68,6%) ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾
Эффективность 5-ти летнего лечения					
Ухудшение	2(25,0%)	9(37,5%) ¹⁾	9(29,0%) ²⁾	5(14,3%) ³⁾⁶⁾⁸⁾	3(8,6%) ⁷⁾⁹⁾
Без перемен	2(25,0%)	9(37,5%) ¹⁾	10(32,3%) ²⁾	10(28,6%) ³⁾	10(28,6%) ⁴⁾
Улучшение	4(50,0%)	5(20,8%)	8(25,8%) ²⁾⁵⁾	12(34,3%) ³⁾⁶⁾⁸⁾	15(42,9%) ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾
Значительное улучшение	-	1(4,2%)	4(12,5%) ⁵⁾	6(17,1%) ⁶⁾	7(20,0%) ⁷⁾⁹⁾

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к количеству выживших больных через 5 лет.
2. ¹⁾ различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически значимы; ²⁾ различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически значимы; ³⁾ различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически значимы; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически значимы; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями во 2-ой и 3-ей группах

статистически значимы; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями во 2-ой и 4-ой группах статистически значимы; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически значимы; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями в 3-ей и 4-ой группах статистически значимы; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями в 3-ей и 5-ой группах статистически значимы; ¹⁰⁾ различия между аналогичными показателями в 4-ой и 5-ой группах статистически значимы.

В отличие от предыдущих групп, появилась тенденция к увеличению числа больных категории «улучшение». В 3-ей группе частота «ухудшения» и «без перемен» были сопоставимыми с группой 2, однако, в отличие от последней, статистически больше стало пациентов категории «улучшение» и «значительное улучшение». В 4-ой группе в отличие от 3-ей, частота категории «ухудшение» стала статистически значимо на половину меньшей. При этом значимо увеличилось число пациентов, отнесенных к категории «улучшение». По сравнению с предыдущей группой, имела место и тенденция увеличения числа больных категории «значительное улучшение». По сравнению с группой 3, стало значимо меньше пациентов категории «ухудшение» при одинаковой частоте категории «без перемен». Получена статистически достоверная разница по сравнению с группой 3 относительно численности больных категории «улучшение». Также имела место тенденция увеличения числа больных категории «значительное ухудшение».

Как оказалось, в 1-ой и 2-ой группах не установлены классы лекарственных средств, оказывающие достоверное (доказанное) влияние на эффективность лечебных мероприятий (рисунок 5).

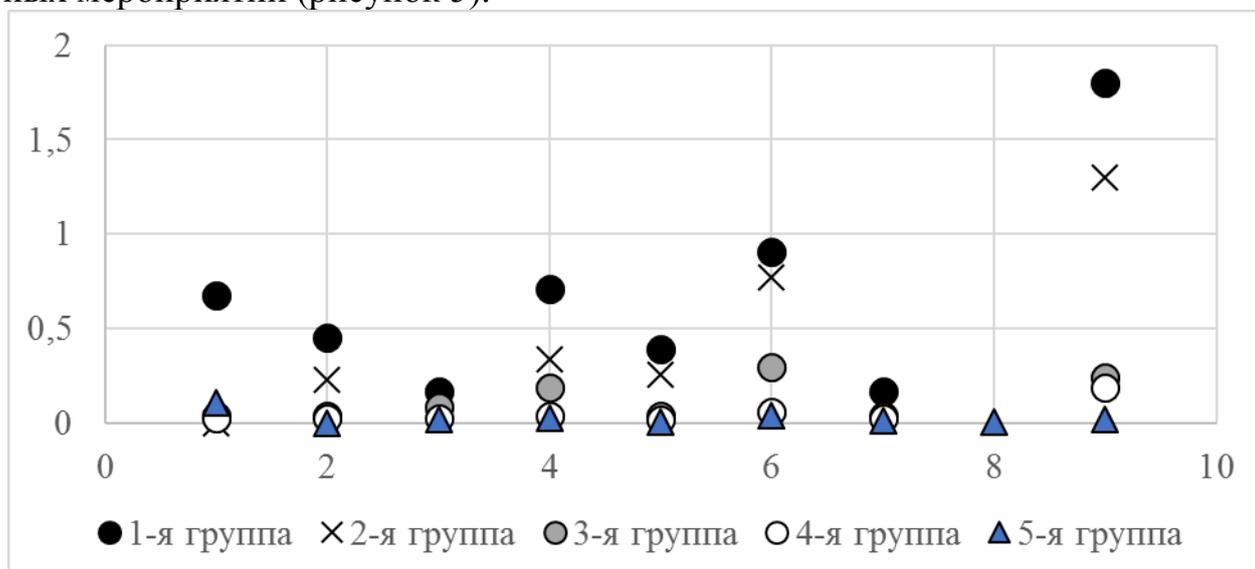


Рисунок 5 - Достоверность влияния (р D) на эффективность лечения больных осложненным и резистентным ЖК отдельных групп лекарственных/нелекарственных средств.

Примечание. 1 – системные ГКГ, 2 – локальные ГКГ, 3 – системные производные 5 аминсалициловой кислоты, 4 - локальные производные 5 аминсалициловой кислоты, 5 – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, 6 -

иммунодепрессанты, 7 – противовирусные средства, 8 – ректальное озонирование толстой кишки, 9 - ИНБГТ.

В группе 3 к категории эффективных классов лекарственных средств отнесены системные и локальные формы ГКГ, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и противовирусные средства. В группе 4 достоверные показатели получены в отношении локальных и системных ГКГ, системных и локальных производных 5 аминосаллициловой кислоты, иммунодепрессантов, ингибиторов фактора некроза опухоли, противовирусных средств, кишечного озонирования. На эффективность лечения в 5-ой группе достоверно влияли: локальные ГКГ, топические и системные производные 5 аминосаллициловой кислоты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, иммунодепрессанты, противовирусные препараты, кишечное озонирование и сеансы ИНБГТ.

При анализе показателей качества жизни оказалось, что показатель ролевого физического функционирования (ПРФФ) у больных 1-ой и 2-ой групп являлись наиболее низкими (18 и 24 соответственно) из всех групп больных (28; 30; 39 соответственно), что обусловлено как сложностью операции, большим ее объемом, так и сложностью течения послеоперационного и реабилитационного периода, а также частыми послеоперационными осложнениями (рисунок 6).

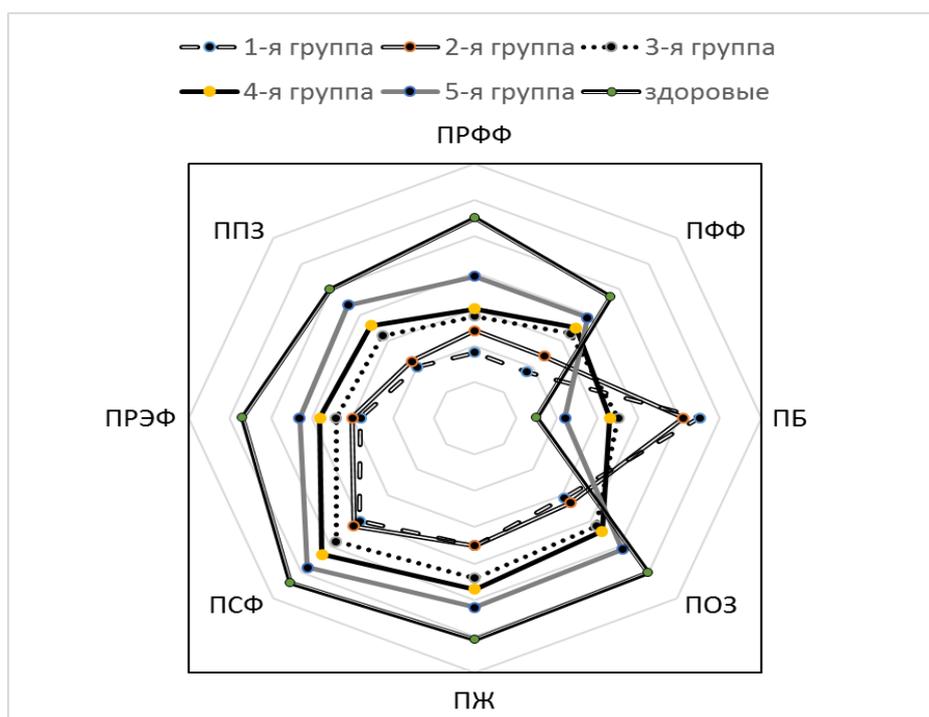


Рисунок 6 - Показатели качества жизни у больных осложненным и резистентным ЯК и здоровых (шкала SF-36).

Примечание. Показатели качества жизни: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Различия высоко достоверные как при сравнении между группами, так и между отдельными группами больных и здоровых. Фактически эти значения у представителей 1-2 групп были двукратно меньше, чем у здоровых. В 3-ей группе наблюдалось увеличение ПРФФ (28), в 4-ой группе тенденция к увеличению (30), но наиболее высокий показатель был получен в 5-ой группе. Несмотря на то, что величина показателя в этой группе статистически отличалась от группы здоровых, значение ПРФФ было наивысшим среди групп больных. Показатель физического функционирования (ПФФ) в 1 и 2 группах был аналогичным показателю ПРФФ и оказался наименьшим среди групп пациентов. В 3-ей группе он увеличился по сравнению с 1 и 2 группами на 15 и 9 баллов соответственно. В 4 и 5 группах его величина приблизилась к контрольной группе, но все же не достигла искомой величины. Величина показателя боли в 1-2 группе двукратно превосходила значения в контроле. В 3-ей группе он был на 20 и 16 баллов меньше, а в 4 и 5 группах – на 22 и 18, а также на 33 и 29 баллов меньше, чем в 1 и 2 группах. Показатель общего здоровья (ПОЗ) является совокупностью нескольких показателей физического, психологического и социального показателей. Его величина в 1-2 группе была двукратно ниже, чем у здоровых людей. Показатель жизнеспособности имел очень близкие значения к показателю ПОЗ и аналогичные изменения в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения/реабилитации. Показатель социального функционирования изменялся пропорционально «физическим» показателям здоровья, а его величина в 1-2 группах была ниже контроля на 50%. Показатель ролевого эмоционального функционирования существенно зависел от тяжести течения болезни и проводимого лечения. Он достиг максимальной величины только в 5-ой группе (43), но все равно имел статистически достоверные различия со здоровыми. Показатель психологического здоровья в «хирургических» группах больным был самым низким, медленно увеличиваясь пропорционально увеличению числа компонентов терапевтического в т.ч. немедикаментозного лечения (1>2>3>4>5).

ВЫВОДЫ

В диссертации разработано новое научное направление – на основании исследования ранее недостаточно изученных звеньев этиопатогенеза язвенного колита, а именно участия фагоцитарных, ауто- и мультииммунных реакций, маркеров сосудистого повреждения/защиты, вязкостных, коагуляционных, агрегационных и метаболических нарушений в возникновении, сохранении и прогрессировании заболевания, обоснована, разработана, внедрена и оценена эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии.

1. Частота развития резистентности к лечению у больных ЯК составила 23,5%. Причинами ее формирования являются как комплекс немедикаментозных (коагулопатический синдром, большая распространенность кишечного процесса, длительность колита более 5 лет, инфицированность оппортунистической инфекцией), так и медикаментозных причин к одному или одновременно к нескольким классам базисных лекарственных средств.

2. Прижизненное морфологическое исследование биоптатов толстого кишечника у больных осложненным и резистентным ЯК позволяет оценить активность (острое или хроническое течение) и тяжесть воспалительной реакции. Среди изученных биоптатов больных с осложненными и резистентными формами ЯК до 40% имели выраженную и умеренную степени активности, около 20% – слабую.

3. Системная воспалительная реакция у больных осложненным и резистентным ЯК характеризуется абсолютным и относительным нарушением лейкопоза, 50-кратным приростом сывороточного уровня СРБ, активацией провоспалительных (ИЛ-6 и TNF-альфа) и депрессией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Озонотерапия в сочетании с сеансами ИНБГТ в отличие от хирургического лечения (1 и 2-я группа) и традиционного медикаментозного (3-я группа) способствовало не только уменьшению маркеров активности системного и локального воспаления, но и приближало их уровни к физиологическому.

4. При осложненном и резистентном ЯК развивается кишечный дисбиоз, преимущественно 2-3 степени, непосредственно зависящий от тяжести заболевания и лечебного режима. Дисбаланс кишечной микрофлоры характеризуется дефицитом бифидо-лактофлоры с преобладанием стафилококков и грибов. Наиболее выраженная положительная динамика восстановления микробного пейзажа наблюдалась в группах 4 и 5, что указывает на положительное влияние кишечных импрегнаций озона, но и возможность изменить/снизить/отменить дозу базисных препаратов и их комбинаций, оказывающих неблагоприятное воздействие на микробное окружение.

5. При осложненном и резистентном ЯК формируется комплекс полигенных иммунных нарушений, характеризующихся увеличением численности иммунокомпетентных клеток с цитотоксической активностью, активацией гуморального звена иммунитета, угнетением фагоцитарных реакций и вторичным иммунодефицитом на фоне гиперактивации аутоиммунных реакций и поражения висцеральных органов. Резко выраженная эндотелиальная дисфункция характеризуется значительным преобладанием вазоконстриктивных веществ в крови (ЭТ1 и TxA2) над вазодилататорами (оксид азота, простагландин I2, GMP). Максимальный риск тромботических явлений имел место у пациентов с опухолевой трансформацией ЯК (1-я группа) и, несколько меньше, у лиц, подвергшихся хирургическому лечению (2-я группа). Липидные нарушения характеризовались угнетением уровня атерогенных липидов.

6. Максимальный вазопротективный эффект был достигнут у представителей 5-ой группы, что обусловлено как локальным (озон), так и системным эффектом (ИНБГТ с активацией синтеза оксида азота). Частичная (в группе 4) и даже практически полная (в группе 5) реверсия коагуляционного, агрегационного и тромбоцитарного исходных нарушений позволяет значительно снизить риск как системных, так и локальных сосудистых событий.

7. Микроциркуляторные нарушения у больных осложненным и резистентным ЯК характеризуются преобладанием макроцитарного типа гемопоэза с гиперхромией эритроцитов, изменением сферичности, толщины и «округлением» клеток. Характер гемических нарушений у больных осложненным и резистентным ЯК во многом обусловлен фолиево- и В12-дефицитным состоянием, а степень деградации этих субстанций находится в прямой

зависимости от тяжести/распространенности язвенно-некротического процесса. Комплексное лечение у представителей 5-ой группы позволило получить нормализацию размеров, формы, толщины, сферичности эритроцитов начиная со 2-го этапа наблюдения в отличие от других групп наблюдения.

8. У больных с неопластической трансформацией (1-я группа), развивается тяжелая депрессия регенерации, частично обусловленная хирургической «потерей» не только большого объема площади толстой кишки, но и последующей химиотерапией. У больных, не подвергающихся хирургическому лечению регенераторная активность также угнетена, но не столь существенно, как в группах 1 и 2. Стандартная терапия в группе 3 приводила к постепенному и неинтенсивному повышению ФРФО, а на отрезке 1-2 этапа – даже к некоторому снижению. Лечение в группе 4 было более эффективным, чем в группе 3, но только на финальном этапе наблюдения, когда был получен статистически достоверный прирост показателя ФРФО. В 5-ой группе прирост ФРФО был вначале мало интенсивным, но все же более активным, чем в группах 3-4, однако к концу исследования величина ФРФО приблизилась к аналогичной величине у здоровых.

9. Максимальная депрессия образования секреторного кишечного муцина 5-го типа отмечена в группе с озono- и гипокситерапией (5-я группа), что позволяет судить об этих компонентах лечебной программы, наряду с базисными препаратами как о средствах, снижающих риск малигнизации у больных с ЯК при осложненных и резистентных формах заболевания.

10. Наиболее частыми случаями медикаментозной резистентности является первичная (у 9,5% больных) и вторичная (у 33,4% больных) нечувствительность к системным ГКГ, а также производным 5-аминосаллициловой кислоты (у 12,7%). Основными причинами развития немедикаментозной резистентности являются вторичная коагулопатия (32,5%), тяжесть течения и значительная распространенность язвенно-некротического процесса (15,9%), длительность колита более 5 лет (10,5%) с частыми рецидивами, инфицирование оппортунистической инфекцией (ЦМВ 13,2%, Эпштейн-Барр 13,3%, вирусом герпеса 42,3%, клостридиальной инфекцией 10,5% и их сочетаниями 16,5%).

11. Положительные результаты лечения (критерии «улучшение» и «значительное улучшение») через 5 лет получены у 25 и 50% 1-ой группы, у 37,5 и 20,8% - 2-ой, у 32,3 и 25,8% - 3-ей, у 28,6 и 34,3% - 4-ой и у 28,6 и 42,9% - 5-ой. Пятилетняя выживаемость больных ЯК с признаками кишечной малигнизации была самой низкой (18,6%). У больных «хирургической группы» (2-я группа) составила 54,1%, что в 4 раза больше, чем в 1-ой. Выживаемость больных «терапевтических» групп (3-5 группы) была выше и составила 68,9; 80,0 и 90,4% соответственно. Наивысшие значения физического и психологического/социального здоровья имели пациенты, получавшие наряду со стандартным медикаментозным лечением, локальную внутрикишечную терапию озоном и ИНБГТ на протяжении года (4 и 5 группы наблюдения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с осложненным и резистентным ЯК целесообразно проведение комплексного клинического, инструментального (фиброколоноскопия, ирригография, компьютерная томография с контрастированием кишечника per os), морфологического (прижизненная биопсия слизистой толстого кишечника с исследованием на mUC 5 AC) и комплексного лабораторного обследования с включением фагоцитарных, иммунологических, сосудистых, метаболических, вязкостных, коагуляционно-агрегационных-адгезивных, воспалительных, вирусных параметров, направленных на выявление ведущих патогенетических механизмов формирования резистентности, варианта устойчивости (первичного или вторичного), идентификацию непосредственных причин неэффективности лечения и поиска направления преодоления устойчивости.

2. Больным с осложненными и резистентными формами заболевания рекомендуется выполнение прижизненной пункционной биопсии слизистой оболочки толстой кишки с проведением светооптического и иммуногистохимического изучения морфологических нарушений, которые позволяет оценить активность и тяжесть воспалительной реакции, установить критерии трансформации течения болезни в осложненную/резистентную форму, оценить активность репаративных процессов и трансформацию колита в ремиссионный период.

3. При идентификации оппортунистической инфекции (ЦМВ, Эпштейн-Барр-инфекция, герпетическая инфекция, *Clostridium difficile* и/или их микстов) как одной из распространенных причин неэффективного лечения колита, следует проводить соответствующие противовирусное лечение у врача-инфектолога до полной эрадикации возбудителя.

4. Всем пациентам ЯК с осложненными и резистентными формами заболевания, в особенности при частых и продолжительных обострениях, а также при длительности заболевания более 5 лет, необходимо проведение тщательного гистологического исследования прижизненных биоптатов толстой кишки с целью оценки наличия и степени выраженности опухолевой пролиферации и/или метаплазии слизистой оболочки.

5. Тест на mUC 5 AC целесообразно проводить как при первичной постановке диагноза резистентного ЯК, так и в динамике наблюдения и лечения (хирургического, медикаментозного и/или комбинированного). Необходимо исходить из того, что высокий риск малигнизации определяется при 60-100% иммуноокрашивании mUC 5 AC и наличии высокого индекса пролиферативной активности в эпителии слизистой оболочки толстой кишки при гистологическом исследовании ткани.

6. Состояние больных с позитивным mUC 5 AC и/или при наличии гистологических признаков малигнизации/пролиферации/метаплазии в биоптате кишки целесообразно расценивать как «облигатный предрак» и выполнять оперативный и последующие химиотерапевтический и/или лучевой комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака.

7. Больным со слабой реакцией на mUC 5 AC и отсутствием эндоскопических и микроскопических признаков предрака/рака толстой кишки необходимо проводить комплексную оценку причины резистентности, а после выявления и ликвидации потенциальной причины, комплексное консервативное лечение с использованием комбинации базисных противоязвенных средств (с учетом преобладающей медикаментозной резистентности) в сочетании с локальным интракишечным введением озона и сеансами ИНБГТ, которые обладают взаимно потенцирующими репаративными эффектами. При неэффективности консервативного лечения может быть рассмотрен вопрос планового хирургического лечения.

8. Выполнение интракишечного озонирования толстой кишки при осложненных и резистентных формах колита целесообразно проводить после предварительного очищения с последующим проточным введением озона ректально в объеме 100-500 мл. с концентрацией от 10 до 60 мкг/мл при экспозиции 10-15 минут при помощи специального дозатора.

9. Проведение базисного, а в последующем поддерживающих сеансов гипокситерапии у больных осложненным и резистентным ЯК предполагает комплексное воздействие, включающее клинических проявлений активности резистентного ЯК, улучшение микроциркуляторных, антитромботических, метаболических, адгезивно-агрегационных, системных и локальных воспалительных параметров, лежащих в основе длительной комплексной колопротекции, улучшения эффективности и качества жизни.

10. Перед началом сеанса ИНБГТ необходимо провести пробу Штанге для определения продолжительности компонентов гипоксического цикла: времени вдыхания гипоксической смеси, времени нормоксического дыхания атмосферным воздухом, а также количества таких компонентов на протяжении одного лечебного сеанса. Для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии каждому пациенту обязательно следует провести острый гипоксический тест (тест на переносимость гипоксии), который включает масочное вдыхание на протяжении 5-ти минут газовой смеси с 16 об% O_2 на первой ступени, затем с 14 об% O_2 на второй, а при удовлетворительной переносимости (при сатурации кислорода крови более 86%) – с 12 об% O_2 на третьей ступени. Нормоксический интервал (т.е. дыхание атмосферным воздухом без маски) между ступенями должен составить не менее 10 минут. В случае если при вдыхании газовой смеси на первых двух ступенях сатурация кислорода была менее 86% - то последующая ступень не проводится. В случае появления гипергидроза в первые 60-90 секунд вдыхания гипоксической смеси, головокружения, «мушек» перед глазами, тахикардия более 100 в минуту, затруднения вдоха/выдоха, снижения/повышения давления более 30 мм рт.ст. от исходного, предобморока, состояние следует расценивать как непереносимость гипоксии, что делает невозможным проведение последующего курса ИНБГТ при более низких концентрациях кислорода во вдыхаемом воздухе. Больным, у которых при пробном сеансе возникли несущественные нарушения – слабость, умеренная тахикардия без гипотонии, головокружение, в последующем проводили лечебные сеансы ИНБГТ, но при этом необходимо использовать «облегченный» режим при 12-13% насыщении кислородом газовой смеси.

11. Продолжительность гипоксической экспозиции (в маске) не должна превышать 5 минут, с паузой нормоксической респирации (т.е. атмосферным воздухом без маски) 5 минут с количеством повторных серий в одном сеансе 5. В зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости процедуры, продолжительность компонентов гипоксического цикла может индивидуально изменяться. Общая продолжительность базового или поддерживающего курса лечения составляет 20 сеансов по 50-60 минут каждый при 11-12% насыщении кислородом гипоксической смеси. При «облегченных» вариантах ИНБГТ количество, продолжительность респирации и паузы сокращали. Тахикардальный синдром, развивающийся в первые дни лечения и продолжающийся в течении первых 5-9 дней является транзиторным и не требует проведения дополнительной коррекции, поскольку самопроизвольно исчезает по истечению 10 дней. После окончания базисного лечения, поддерживающие сеансы гипокситерапии рекомендуются к проведению 4 раза в год по стандартной методике.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых изданиях

1. Борота, А. В. Опыт хирургического лечения пациентов по поводу резистентных и осложненных форм язвенного колита / А. В. Борота, Н. В. Момот, И. А. Плахотников, А. А. Борота // Клин. хирургия. - 2014. - №7(860). - С. 26-29.
2. Хирургическое лечение сочетанной неопухолевой патологии анального канала и прямой кишки / А. В. Борота, Ф. И. Гюльмамедов, В. А. Гюльмамедов, Г. Е. Полунин, И. А. Плахотников, В. И. Шаламов // Колопроктология. – 2016. – № 4 (58). – С. 22-25.
3. Особенности и результаты хирургического лечения пациентов с резистентными и осложненными формами язвенного колита / А. В. Борота, Н. В. Момот, И. А. Плахотников, И. В. Василенко, А. А. Борота // Вестник здравоохранения. – 2016. – № 1 (1). – С. 62-65.
4. Игнатенко, Г. А. Патогенетическая роль и динамика маркеров воспаления в процессе лечения у больных резистентным неспецифическим язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Университетская клиника. - 2018, № 1 (26). – С.26-35.
5. Игнатенко, Г. А. Патогенетическая роль маркеров сосудистого повреждения и их коррекция у больных резистентным язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т. 1, №22. – С. 5-10.
6. Игнатенко, Г. А. Резистентность у больных неспецифическим язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2018. – Том 3, №1. - С. 25-33.
7. Игнатенко, Г. А. Результаты продолжительного лечения больных резистентным язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Том 3, №2. – С. 144-147.

8. Игнатенко, Г. А. Патогенетическая роль агрегационных нарушений и их коррекция у больных резистентным неспецифическим язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. - № 1. – С. 61-71.
9. Игнатенко, Г. А. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом в условиях резистентности / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии», Луганск. – 2018. – Вып. 3(147). – С. 114-121.
10. Игнатенко, Г. А. Динамика тяжести течения резистентного язвенного колита по результатам 5-ти летнего наблюдения / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 256-262.
11. Игнатенко, Г. А. Результаты годовичного лечения больных резистентным язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т.22, №4. – С.18-21.
12. Игнатенко, Г. А. Преодоление резистентности у больных неспецифическим язвенным колитом: актуальная проблема современной колопроктологии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №4. – С. 345-350.
13. Игнатенко, Г. А. Преодоление резистентности у больных неспецифическим язвенным колитом: актуальная проблема современной колопроктологии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Университетская Клиника. - 2018, № 4 (29). – С. 79-83.
14. Содержание фекального кальцийпротектина у больных резистентным язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, Т. С. Игнатенко, С. В. Туманова, И. А. Мильнер, Я. Ю. Смирнова, А. Н. Гончаров, Е. А. Субботина // Университетская Клиника. - 2019, № 1 (30). – С. 43-48.
15. Иммунологические нарушения у больных резистентным язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников, Т. С. Игнатенко, С. В. Туманова, И. А. Мильнер, Я. Ю. Смирнова, А. Н. Гончаров, Е. А. Субботина // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №1. – С. 48-55.
16. Игнатенко, Г. А. Динамика внекишечных аутоимунных проявлений, ассоциированных с активностью резистентного язвенного колита на фоне разных лечебно-реабилитационных режимов / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников, Я. Ю. Смирнова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Том. 23, №1. – С. 25-29.
17. Внекишечные проявления резистентного язвенного колита / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников, С. В. Туманова, И. А. Мильнер // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. - № 1. – С. 48-56.
18. Фагоцитарные реакции нейтрофилов у больных язвенным колитом в условиях резистентности / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников, Т. С. Игнатенко, С. В. Туманова, И. А. Мильнер, Я. Ю. Смирнова, А. Н. Гончаров, Е. А. Субботина // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Том. 23, №3. – С. 198-203.

Публикации в других изданиях

- 19.Игнатенко, Г. А. Возможности преодоления резистентности у больных неспецифическим язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Сборник научных трудов памяти профессора Е.М. Витебского, Донецк. – 2018. – Вып. 13. - С. 235-242.

Декларационный патент на полезную модель

- 20.Патент на корисну модель 96190 UA Україна. МПК (2015.01) А61В17/00 А61В18/12 Спосіб виконання мукозектомії / О. В. Борота, Г. Є. Полунін, О. О. Борота, І. А. Плахотніков, І. А. Танасов, Н. В. Косар // Заявка № u2014 06443 від 10.06.2014; Опубл. 26.01.2015 // Бюл. № 2.

Специализированные медицинские издания

- 21.Борота, А. В. Особенности хирургического лечения пациентов с резистентными и осложненными формами язвенного колита / А. В. Борота, И. А. Плахотников, А. А. Борота // Мат. IX международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии», 25-26 мая 2015 года, Москва. – С. 74-74.
- 22.Борота, А. В. Оптимальные варианты хирургического лечения язвенного колита колита / А. В. Борота, И. А. Плахотников, А. А. Борота // Мат. XII Съезда хирургов России. – 2015, Ростов-на-Дону. – С. 367-368.
- 23.Брюшно-надсфинктерная резекция в комбинированном лечении больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки / О. В. Совпель, И. А. Плахотников, Е. А. Герасименко, Ю. А. Шаповалова, А. В. Борота // Мат. II Петербургского онкологического форума «Белые Ночи-2016». – Санкт-Петербург, 2016. - С. 112-113.
- 24.Поэтапная высокочастотная электротермическая мукозэктомия культи прямой кишки при хирургическом лечении язвенного колита / А. В. Борота, А. А. Борота, И. А. Плахотников, А. П. Кухто // Мат. Всероссийского съезда колопроктологов с международным участием «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» и Объединенного Каспийского и Байкальского форума по проблемам воспалительных заболеваний кишечника. – 2016, Астрахань, Колопроктология. – 2016. – № 2 (56) (Приложение). – С. 83-83.
- 25.Озонотерапия в лечении длительно незаживающих ран / А. В. Борота, И. А. Плахотников, А. П. Кухто, Н. К. Базиян-Кухто, А. А. Федоришин // Мат. 3 Международного Конгресса «Раны и раневые инфекции». – 2016, Москва. - С. 49-51.
- 26.Одномоментные резекции печени и толстой кишки при распространенном колоректальном раке / А. В. Борота, И. А. Плахотников, А. П. Кухто, А. А. Борота А.А., Н. К. Базиян-Кухто // Мат. III Петербургского онкологического форума «Белые Ночи-2017». – Санкт-Петербург, 2017. - С. 60-60.
- 27.Реконструктивно-пластическая хирургия язвенного колита / А. В. Борота, Н. В. Момот, И. А. Плахотников, А. А. Борота, А. П. Кухто, Н. К. Базиян-Кухто // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает... Болезнь». – 2017, Донецк. - С.22-22.

28. Борота, А. В. Технические аспекты лапараскопической герниопластики при лечении пахово-мошоночных грыж / А. В. Борота, И. А. Плахотников, Н. М. Енгенов // Мат. общероссийского хирургического форума. - Альманах Хирургии имени А.В. Вишневского. - 2018. - №1. - С. 320-321.
29. Игнатенко, Г. А. Маркеры сосудистого повреждения/защиты у больных резистентным язвенным колитом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. А. Плахотников // Мат. 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», Донецк. – 2018. – С. 347-347.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАТр	- время адгезии тромбоцитов
ГКГ	- глюкокортикоидные гормоны
ИАН	- индекс активации нейтрофилов
ИНБГТ	- интервальная нормобарическая гипокситерапия
РФ	- ревматоидный фактор
РезФ	- резистентные формы язвенного колита
СРБ	- С реактивный белок
САДТр	- степень адгезии тромбоцитов
ЭТ-1	- эндотелин 1
ФРФО	- фактор роста фибробластов
ФЧ	- фагоцитарное число
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	- цитомегаловирусная инфекция
ФК	- фекальный кальпротектин
ЯК	- язвенный колит
mUC 5 AC	- секреторный муцин 5-го типа
NO	- оксид азота
PgI2	- простагландин I2
TxA2	- тромбоксан A2
TNF-альфа	- туморнекротический фактор альфа