

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. 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

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Экземпляр диссертации
идентичен всем,
находящимся у учёного
секретаря Диссовета
Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.



Научный консультант - член-корр. НАМН
Украины, заслуженный деятель науки и
техники Украины, доктор медицинских наук,
профессор Игнатенко Г.А.

Донецк 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ПАТОГЕНЕЗ, ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (обзор литературы)	15
1.1. Базисные патогенетические механизмы формирования/хронизации язвенного колита	15
1.2. Диагностика язвенного колита.....	20
1.3. Медикаментозное (базисное) и вспомогательное лечение больных язвенным колитом.....	24
1.4. Рак и малигнизация при ЯК.....	39
1.5. Хирургическое лечение язвенного колита.....	40
1.6. Резистентность и ее преодоление у больных язвенным колитом.....	47
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	56
2.1. Характеристика обследованных больных.....	56
2.2. Методы исследования.....	66
РАЗДЕЛ 3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМАХ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	78
РАЗДЕЛ 4. НЕКОТОРЫЕ БАЗОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ	99
4.1. Патогенетическая роль системного и локального воспаления.....	99
4.2. Патогенетическая роль микробного дисбаланса.....	126
4.3. Роль ауто- и мультиимунных реакций.....	146
4.4. Маркеры сосудистого повреждения.....	196

4.5. Патогенетическая роль вязкостных, кагуляционных и агрегационных нарушений.....	205
4.6. Морфометрические изменения эритроцитов.....	218
4.7. Регенераторные нарушения	246
4.8. Патогенетическая роль метаболических нарушений.....	251
РАЗДЕЛ 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННЫМ И РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ.....	270
5.1. Влияние отдельных факторов на эффективность лечения больных осложненным и резистентным язвенным колитом.....	270
5.2. Причины резистентности у больных язвенным колитом.....	273
5.3. Причины смерти, выживаемость, частота достижения клинко-эндоскопической ремиссии и эффективность лечения больных осложненным и резистентным язвенным колитом.....	279
5.4. Влияние разных режимов лечения на параметры качества жизни у больных осложненным и резистентным язвенным колитом.....	290
5.5. Динамика и прогностическая роль секреторного муцина 5 типа у больных осложненным и резистентным язвенным колитом.....	293
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	301
ВЫВОДЫ.....	350
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	354
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	358
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	360

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из самых распространенных и инвалидизирующих патологий среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [117; 176] является язвенный колит (ЯК), который по течению, частоте осложнений и летальности занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваний пищеварительной системы [2; 3; 210; 234].

На долю ЯК среди ВЗК приходится около 40% [286; 321]. В Европе частота ЯК колеблется от 40 до 150 случаев на 100 тысяч населения [332; 345]. У, более чем, 50% больных дебют ЯК представлен своеобразными пиками, первый из которых приходится на возрастную категорию 20-40, а второй – 60-70 лет [14; 30]. Дебют ЯК в возрасте до 15 лет отмечен только у 15% больных [39; 149]. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин [27; 178].

При ЯК прямая кишка поражается в 30% случаев; прямая и сигмовидная (язвенный проктосигмоидит) - до 70% случаев [40; 231]. Субтотальное поражение толстой кишки отмечается в 20%, а тотальный колит – только в 18% случаев [322].

В патогенезе ЯК предполагается значение сложных изменений иммунологической реактивности, дисбиотических сдвигов, воспалительных и аллергических реакций, генетических факторов, нервно-психических нарушений [74; 78; 120; 143]. Патогенез ЯК продолжает активно изучаться [288]. 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 [90; 96; 106; 109].

Патогенетическая терапия, существенно усовершенствованная и расширенная в последние годы, дала значительный прирост позитивных результатов лечения [190; 194; 345]. Вместе с тем, у 16-25% больных развивается резистентность к проводимому лечению, что в большинстве случаев требует проведения комбинированной медикаментозной терапии или хирургического лечения, являющегося при ЯК скорее методом отчаяния, поскольку не оказывает никакой патогенетической направленности, существенно увеличивая хирургическую летальность и значительно ухудшая качество жизни и ее продолжительность [189; 301; 342].

Наиболее серьезной проблемой в лечении ЯК является гормональная зависимость и резистентность, которая наблюдается у 35% пациентов с ЯК [135; 141; 155]. У этого контингента больных отмечаются наихудшие результаты консервативной терапии, самая высокая хирургическая активность и, как следствие, наихудшие выживаемость и качество жизни [193; 244; 248].

Гормональная зависимость формируется у 20-35% больных тяжелым ЯК. Только у 49% больных, впервые леченных глюкокортикоидными гормонами (ГКГ) наблюдается пролонгированный ответ, у 22% – развивается стероидозависимость, у 29% – возникает необходимость в колэктомии из-за резистентности к медикаментозному лечению [268]. Стероидная зависимость – это реакция на терапию ГКГ, при которой положительный лечебный эффект сменяется повторной реактивацией воспалительного и некробиотического процесса на фоне снижения дозы или отмены кортикостероидов [278]. Это особый вариант рефрактерного колита, механизмы которого во многом не известны [283]. Вероятно, в некоторых случаях гормональная зависимость и резистентность наследственно обусловлены, в других – представляют собой приобретенный дефект (первичный либо вторичный) гормональных рецепторов и дисбаланс между пролиферацией и гибелью клеток, т. е. дисрегуляцию апоптоза [312; 336]. В этом контексте, дальнейшее изучение механизмов формирования

резистентности у такой категории больных представляется современным и актуальным заданием на стыке патологической физиологии и колопроктологии [340; 343; 344; 350]. Понимание механизмов развития осложненных и резистентных форм (РезФ) ЯК резистентности помогут в разработке новых направлений лечения и профилактики.

Цель исследования. На основании изучения комплекса базовых 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 РФ 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.

Научная новизна исследования. Впервые уточнены, обобщены, расширены и систематизированы научные представления о базовых патогенетических механизмах формирования осложненных и резистентных форм 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 ИНБГТ наряду со стандартной базисной терапией у больных ЯК в условиях резистентности. 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 резистентным ЯК.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов.

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного, морфологического, инструментального и социологического исследования, выявлены и систематизированы ранее малоизученные патогенетические механизмы у больных 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.

Методы исследования: клинические; бактериологический (бактериологический посев кала на питательные среды); гистологический (светооптическое изучение биоптатов толстой кишки с тестом на mUC 5 AC); биохимические (определение мочевого кислоты, фолиевой кислоты, витамина B12, оксида азота (NO), инсулина, С пептида, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови); коагуляционные (определение протромбинового индекса (ПТИ), времени ретракции плазмы (ВРП),

толерантности плазмы к гепарину (ТПГ), активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена (Ф), продуктов деградации фибрина (ПДФ); вязкостные (вязкость крови); адгезивно-агрегационные (степень, время и скорость адгезии/агрегации тромбоцитов, суммарный индекс агрегации); иммуноферментное (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбксана А2 (ТхА2), простангладина I2 (PgI2), 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 (ПДФ); полимеразная цепная реакция к возбудителям цитомегаловирусной (ЦМВ), Эпштейн-Барр, герпетической, клостридиальной и туберкулезной инфекции; иммуносорбционный (С реактивный белок (СРБ)); иммуногистохимический (моноклональные антитела к mUC 5 аС, 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 кальротектин (ФК)); иммунонефелометрический (ревматоидный фактор (РФ)); иммунофлюоресцентный (антинуклеарные 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 противоязвенное 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 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 ГКТ, а также производным 5-аминосаллициловой 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, 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).

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, Донецком Республиканском противопуховом центре г. Донецка, Детской республиканской клинической больнице г. Донецка, Институте 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.

РАЗДЕЛ 1

ПАТОГЕНЕЗ, ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

(обзор литературы)

1.1.Базисные патогенетические механизмы формирования/хронизации язвенного колита

В настоящее время считается, что ЯК является результатом комплексом воздействия факторов среды, которые у людей с генетической предрасположенностью вызывают срыв регуляторных механизмов, сдерживающих иммунные/аутоиммунные реакции на кишечной бактерии [2-3]. Для патогенеза ЯК факторы местной среды более значимы, чем генетические факторы.

Из всех факторов среды больше всего удивляет (!) курение, которое препятствует развитию ЯК [222]. Показано, что оно влияет как на клеточный, так и гуморальный иммунитет, а также повышает образование слизи в толстой кишке, хотя никотин сам по себе тормозит моторику толстой кишки. Результаты исследований *in-vivo* показали, что никотин оказывает подавляющее действие на функцию Т-хелперов-2 (Th-2), которые преобладают при ЯК, но не действует на Th-1.

В качестве потенциальных механизмов рассматриваются: торможение образования простагландина, защищающего слизистую, и стимуляция способности лейкоцитов к прикреплению и к миграции [254]. Ранее такие эффекты объясняли ингибированием циклооксигеназы типа 1, однако не менее эффективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа, являются не менее эффективными.

Применение контрацептивов, приходящееся на 6 месяцев до начала колита, несло с собой двукратное увеличение риска этого заболевания, но длительное применение этих препаратов оказалось несвязанным с повышенным риском [255]. В некоторых исследованиях доказана незначительная роль оральных контрацептивов в формировании ЯК.

Психологический стресс часто упоминается как потенциальный триггер [327]. По некоторым данным, до 40% больных отмечали в дебюте заболевания острый психоэмоциональный стресс). Получено большое количество подтверждений того, что именно психологический стресс взаимосвязан с частотой возникновения колита [335]. Считается, что стресс запускает рецидивы колита у животных, вероятно, посредством уменьшения количества муцина толстой кишки и повышения проницаемости [147]. Продолжительность стресса также может быть важной, ведь есть сведения, что риск обострения болезни повышается за счет длительного, а не кратковременного стресса. Кроме того, сообщалось о двух категориях больных: чувствительных к стрессу и стресс-нейтральных, причем у чувствительных к стрессу отсутствовали околядерные антинейрофильные цитоплазматические антитела (pANCA).

Аппендэктомия в молодом возрасте оказывала самый сильный превентивный эффект в отношении развития ЯК даже у лиц с генетическим детерминированным риском. У мышей, лишенных Т-клеточных рецепторов, после удаления цекального сегмента в месячном возрасте наблюдалось подавление развития колита, что указывает на иммунологическую роль аппендикса. В популяционном исследовании риск ЯК сокращался только у больных, которые перенесли аппендэктомию по поводу аппендицита или мезентериального лимфаденита, а не у тех, кому аппендикс удален случайно/ошибочно (катаральный аппендицит) или по поводу неспецифической абдоминальной боли [308]. Такой результат показывает, что, скорее всего, не сама аппендэктомия, а приводящий к аппендэктомии воспалительный процесс в молодом возрасте защищает от последующего

развития ЯК, и, вопреки некоторым авторам, сама аппендэктомия имеет ограниченную профилактическую или даже лечебную роль.

Представление о ЯК как об аутоиммунном (системном) заболевании в последнее время получило новое развитие благодаря сведениям, что комменсальная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности служат в качестве аутоантигенов и что колит развивается за счет потери толерантности к веществам нормальной кишечной флоры, которые обычно безвредны [1]. К наиболее воспроизводимым доказательствам неэпителиального аутоиммунитета при колите относятся: высокая частота (около 70 %) обнаружения pANCA при язвенном колите и ещё более высокая частота распространения pANCA среди больных со склерозирующим холангитом, с рефрактерным левосторонним ЯК [5]. Не столь доказательно мнение о том, что pANCA является маркером генетической подверженности ЯК. В независимом подтверждении нуждаются и данные, согласно которым эпителиальный иммунитет развивается через посредство антигена 40 kd (тропомиозин), изолированного из сыворотки и слизи толстой кишки при ЯК [351]. Этот антиген демонстрирует перекрестные реакции в эпителии кожи, желчных протоков, суставов и глаз. Подобные аутоиммунные белки, несомненно, встречаются как при ЯК, так и при болезни Крона, но не доказано, что эти белки обладают тканеповреждающими свойствами. Более вероятно, что они являются маркерами первичной иммунной дисрегуляции, либо имеют свойство перекрестного реагирования с факторами микросреды, в том числе с комменсальными толстокишечными бактериями [41; 51]. Протеины толстокишечных бактерий являются мишенями генетически обусловленной иммунной реакции со стороны организма-хозяина ЯК, при котором образуется pANCA. pANCA является маркером особой группы лиц, страдающих болезнью Крона, у которых патологические изменения ограничены толстой кишкой [45; 83; 162].

Наибольшее число свидетельств о связи микрофлоры толстой кишки с патогенезом ЯК накоплено при наблюдениях за животными, подвергнутыми

генной инженерии и живущими в искусственной среде, в которой отсутствуют специфические возбудители [42]. У них развивается колит, если они входят в контакт с непатогенной бактериальной микрофлорой, характерной для толстой кишки, причем эта болезнь не развивается в стерильной среде, лишенной микробов. Более того, экспериментальный колит ослабевает, если животных лечат антибиотиками широкого спектра действия.

Защитная иммунная реакция против инвазивных кишечных микробов-возбудителей является физиологически обязательной [47; 49; 61; 62]. Иммунная система слизистой имеет деликатную задачу сосуществовать с многочисленными представителями комменсальной бактериальной флоры (в каждом грамме фекалий в толстой кишке содержится 10¹² бактерий, которые являются представителями 400 разных видов с преобладанием анаэробов) [69; 71; 89; 91]. Микробы-комменсалы могут стать патогенными в подходящих условиях, и распространенность такого балансирования демонстрируется на примере сходства протеинов безвредного комменсала кишечной палочки происходящих от неё патогенных микробов [207; 209; 256].

При ЯК имеются специфические нарушения барьерной функции слизистой. Кроме того, развитие колита у мышей при дефиците кишечного фактора «трилистника» показывает важность местно-продуцируемых факторов роста для поддержания гомеостаза слизистой.

При ЯК отмечается более существенная связь с генами пула лейкоцитарных антигенов, регулирующими иммунный ответ. Гены, обуславливающие подверженность колиту, лежат за пределами зоны лейкоцитарных антигенов человека, и исследования с обзором всего генома показали связь между ЯК и регионами III, VII и XII хромосом. При молекулярном генотипировании получены данные о том, что врожденный полиморфизм по MUCU, то есть, по гену, который кодирует кишечные муцины, также может быть связан с патогенезом колита [150].

При ЯК увеличивается популяция В-лимфоцитов и плазмоцитов. Раньше это рассматривалось как доказательство гипотезы, согласно которой развитие колита зависит от антител и комплемента [92]. Однако в настоящее время самым важным нарушением и движущей силой воспаления считается чрезмерная реакция со стороны Т-лимфоцитов, определяющая гиперреакцию слизистой на бактерии-комменсалы. В-клеточная реакция и повышенное образование IgG и аутоантител представляют собой вторичную - защитную реакцию, призванную «очистить» пораженный орган от клеток, подвергшихся апоптозу [62]. Т-лимфоциты типа CD4⁺ из периферической крови и из собственной пластинки реагируют с естественной флорой (бактероидами, эшерихиями, бифидобактериями и различными энтеробактериями) у больных при ЯК. В патогенезе колита важны иммунные специфические реакции со стороны Т-лимфоцитов на флору организма-хозяина [209]. По сравнению с циркулирующими Т-лимфоцитами Т-лимфоциты собственной пластинки легче подвергаются апоптозу при посредстве Fas, то есть физиологическому процессу некроза клеток, который, если изменить его темп, может способствовать воспалению. При активном ЯК Fas-лиганд в больших количествах экспрессируется Т-клетками. Поэтому есть основание предполагать, что апоптоз, индуцированный Fas-FasL, принимает участие в повреждении слизистой.

При ЯК происходит модифицированная реакция Т2-лимфоцитов, для которой характерно накопление таких цитокинов, как интерлейкин-5 и интерлейкин-10, но не интерлейкин-4 [256]. Подчеркивается важность интерлейкина-4 как ключевого фактора в патогенезе активного колита. Результаты исследований мышей с выключениями в геноме также показали, что иммунорегуляторные цитокины, интерлейкин-10 и фактор роста опухолей в образующие, соответственно, в Т-лимфоцитах CD4⁺, в Т-регуляторных клетках 1-го типа (Тг-1) и в Th-3, играют ведущую роль в формировании толерантности к внутрипросветным антигенам. Более того, приём антигена внутрь может вызвать толерантность и разрешение колита

посредством стимуляции Th-3-регуляторных клеток, специфических в отношении данного антигена, при этом сдвигается баланс между регуляторными и эффекторными Т-клетками, что имеет важные последствия для лечения, и может объяснять эффекты пробиотиков в клинических исследованиях [49; 62].

1.2.Диагностика язвенного колита

К основным клиническим симптомам ЯК относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы, а также ночная дефекация [2]. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, анорексия и лихорадка. У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания с вовлечением в процесс висцеральных органов [3]. Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак.

Физикальное обследование должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений [40].

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, коагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) необходимо выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции [78]. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях,

рекомендуется исследование токсинов *A* и *B* *C. difficile*. Данное исследование также рекомендуется выполнять при тяжелом развитии резистентности к проводимой терапии [87]. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала. При первичной дифференциальной диагностике ЯК с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения возможно исследование уровня ФК. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), лейкопения (в случае развития аутоиммунного процесса), тромбоцитоз [90]. Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопроотеинемию (гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы [14].

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки проводится как при первичной постановке диагноза, так и при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, а также в случаях хронического течения ЯК с целью первичного профилактического осмотра на предмет малигнизации [70].

При необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии рекомендуются рентгенологические исследования, МРТ/КТ с контрастированием кишечника [271].

При невозможности выполнения указанных исследований допустимо проведение ирригоскопии с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др.).

Муцины (от лат. *mucus* — слизь), или мукопротеины — семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды. Это семейство очень гетерогенно: молекулярный вес его представителей варьирует в пределах от 0,2 до 10 миллионов дальтон [88]. В своей структуре

муцины содержат tandemные повторы из таких аминокислот, как пролин, треонин и серин; именно по двум последним идет гликозилирование. В слизистой оболочке муцины выполняют важную защитную функцию. Они помогают организму очищаться от ненужных субстанций, держать дистанцию от патогенных организмов и даже регулировать поведение микробиоты. В кишечнике, например, мукопротеины участвуют в диалоге между бактериями и эпителиальными клетками слизистой. Микробиота через эпителиальные клетки влияет на продукцию муцинов, а те, в свою очередь, могут участвовать в передаче воспалительных сигналов [15]. К гликанам муцинов прикрепляются бактериофаги, которые тоже вносят свою лепту в регуляцию численности бактерий. Углеводные цепи мукопротеинов прекрасно связывают воду, образуя плотный слой и удерживая таким образом антимикробные белки от смывания в просвет кишечника. При длительном стрессовом воздействии на клетку возможна ее раковая трансформация. Под действием стресса клетка может потерять полярность, в результате чего ее апикальные трансмембранные молекулы, среди которых присутствуют и муцины, начнут экспонироваться на базолатеральных поверхностях. В этих местах муцины — нежелательные гости, так как их неспецифическое связывание с другими молекулами и рецепторами может привести к нарушению межклеточных и базальных контактов.

Эндоскопические методы исследования. Эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ проводится для подтверждения диагноза ВЗК, оценки локализации и распространенности патологического процесса и получения образцов ткани для морфологического анализа с целью дифференциальной диагностики между ЯК и болезни Крона, выявления дисплазии или рака.

При ЯК выявляется непрерывное (сплошное) воспаление слизистой толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке, примерно в 50% случаев распространяющееся проксимально. Терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается редко (рефлюкс-илеит).

Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) является высокоинформативным методом обследования тонкой кишки, в том числе, при болезни Крона. До проведения ВКЭ рекомендуется выполнять эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. Видеокапсульная эндоскопия является неинвазивной и считается безопасной процедурой, так как эндоскопические капсулы, как правило, выводятся из организма с калом в течение 24-48 ч [24].

В процессе исследования оцениваются ширина просвета кишки, выраженность гаустрации, контуры кишечной стенки, а также изменения слизистой оболочки. Для ВЗК характерно наличие ригидности кишечной стенки и ее бахромчатые очертания, стриктуры, абсцессы, опухолеподобные конгломераты, свищевые ходы, неравномерное сужение просвета кишечника вплоть до симптома «шнурка».

Нарушение архитектоники крипт, крипт-абсцессы, трансмуральное воспаление слизистой, отек и инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками подслизистого слоя, гиперплазия лимфоидных фолликулов и пейеровых бляшек, гранулемы. При прогрессировании заболевания нагноение, изъязвление лимфоидных фолликулов, распространение инфильтрации на все слои кишечной стенки, гиалиновое перерождение гранулем.

Классическим УЗ-признаком воспалительных изменений стенки кишечника, выявляемых при поперечном сечении, служит обнаружение конфигурации в виде кольца – так называемый симптом мишени. Этот феномен коррелирует с выраженностью изменений кишечной стенки. В продольном сечении наблюдается ее протяженное анэхогенное утолщение. Отмечается также сужение просвета пораженного участка кишки, ослабление или исчезновение его перистальтики. Метод УЗ-диагностики не несет лучевую нагрузку, не требует введения контрастного вещества, следовательно, безопасен.

Магнитно-резонансная энтерография. Данный метод может быть полезен для дифференцировки воспалительных и фиброзных стриктур. Характеризуется высокой чувствительностью для определения абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений. МР-холангиопанкреатография – первоочередной метод исследования для диагностики склерозирующего холангита. Исследование не сопряжено с воздействием ионизирующего излучения, что весьма важно, учитывая возраст пациентов и необходимость многократной визуализации.

Компьютерная томография традиционно считается «золотым стандартом» выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. КТ дает возможность не только оценить толщину стенки пораженных участков кишечника, но и распознать осложнения (перфорацию, свищи). Информативность результатов томографии в значительной мере зависит от степени контрастирования просвета кишечника, поэтому исследование требует специальных методик для его проведения, наиболее достоверным является метод КТ-колонографии.

1.3. Медикаментозное (базисное) и вспомогательное лечение больных язвенным колитом

В пищевом рационе больных ЯК увеличивают количество белка (нежирное мясо, рыба, суфле, яйца всмятку). Количество жира ограничивается до 60 г в сутки (сливочное масло добавляется по 5-10 г к блюду). Углеводы не ограничивают. Порции небольшие, но прием каждые 3 часа. Иногда прибегают к энтеральному питанию, используют монодиеты, содержащие протеины с исключением лактозы и клетчатки, обеспечивающие 50-70 ккал на 1 кг массы тела [27].

Увеличение содержания белка имеет большое значение, особенно у тех больных, которые получают системные ГКГ [30].

В качестве средств, улучшающих репарацию при ЯК, давно применяется актовегин в разных формах выпуска.

Полезны витамин Е, аевит, липоевая кислота. Предлагается для местного применения олипек - в микроклизмах по 2,0 с разведением в 30 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 10-12 дней [27].

Озонотерапия эффективна с множественными внекишечными проявлениями и массивными спонтанными некрозами мягких тканей, поскольку озон активирует регенераторные процессы [6-7; 53; 72]. Особенно показал озон в случае поражения дистальных отделов толстой и прямой кишки [82; 97; 98; 108]. В этом случае его удобно инсуфлировать ректально в виде микроклизм или устройства для орошения слизистой [164]. Первичной мишенью биоцидного действия озона являются плазматические мембраны клеток. При воздействии озона на мембрану клетки окисление липидов в ней идет преимущественно по механизму озонолиза двойных связей [166]. Механизм инактивации вируса обусловлен частичным разрушением оболочки и потерей своих свойств, инактивацией под действием окислителя фермента обратной транскриптазы, в результате чего ингибируется процесс транскрипции и трансляции белков и, соответственно, образование новых клеток вируса, а также нарушением способности вирусов соединяться с рецепторами клеток-мишеней. У грибов озон ингибирует рост клеток на определенных этапах [167]. Использование озона усиливает потребление глюкозы тканями и органами, и уменьшает содержание недоокисленных метаболитов в плазме. Озон способствует повышению эластичности мембран эритроцитов и снижает вязкость липидного бислоя мембран. В результате происходит восстановление формы эритроцита, увеличение его поверхности и повышение функциональной способности. Озон активирует процессы утилизации глюкозы, жирных кислот и глицерола, увеличивает интенсивность реакций окислительного фосфорилирования, поддерживает на

высоком уровне синтез АТФ при сохранении нормального содержания гликогена [168-169]. Он способствует накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов гидрофильных соединений, которые стимулируют синтез в этих клетках различных классов цитокинов. Так, интерферон предупреждает проникновение вируса в клетку хозяина, TNF способен лизировать злокачественно перерождающиеся клетки. Производство интерлейкина-2 запускает целый каскад последующих иммунологических реакций [274]. Озон улучшает кровообращение и доставку кислорода в ишемизированные ткани вследствие активации оксида азота, Co, а также увеличивает уровень дифосфоглицерата, ответственного за высвобождение кислорода из эритроцитов в ткани [347]. Усиливает общий обмен веществ за счет улучшения доставки кислорода.

При нарушении питания, гиповитаминозе, прогрессирующей потере массы тела парентерально больным назначают электролиты, альбумин, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, витамин В 1, жировые эмульсии [15]. При анемии необходимы препараты железа [36].

После попадания в толстый кишечник около 75% сульфасалазина под воздействием бактериальных азоредуктаз подвергается расщеплению на два компонента - 5-АСК и сульфонамидный компонент сульфапиридин. Было доказано, что сульфапиридин не обладает собственной противовоспалительной активностью [37]. Большая часть побочных эффектов при приеме сульфасалазина связана именно с системным действием сульфапиридина и наблюдаются они чаще всего у лиц с генетически детерминированным «медленным» ацетилированием в печени сульфапиридина в N-ацетилсульфапиридин. Частота побочных эффектов при применении сульфасалазина (тошнота, рвота, зуд, головокружение, головной боль, аллергические реакции и др.) достигает, по некоторым данным, 55%, составляя в среднем 20-25% [46]. Эти эффекты часто оказываются дозозависимыми, поэтому рекомендуется прекращение приема сульфасалазина на 1-2 недели с последующим возобновлением приема

препарата в дозе 0,125-0,25 г/день, постепенно повышая дозу на 0,125 г/неделю до достижения поддерживающей дозы 2 г/сутки. Серьезные побочные эффекты (агранулоцитоз, лейкопения, импотенция) при применении сульфасалазина наблюдаются у 12-15% пациентов [88].

Препараты «чистой» 5-АСК представлены тремя группами фармакологических агентов. К первой из них относится месалазин (салофальк, пентаса, месакол), в котором 5-АСК заключена в различные по химическому составу оболочки, постепенно растворяющиеся в ЖКТ. В другом препарате 5-АСК – олсалазине две молекулы 5-АСК соединены связью, разрушение которой происходит под действием микроорганизмов толстого кишечника [259]. Препараты третьей группы состоят из 5-АСК и инертного неадсорбируемого проводника; высвобождение 5-АСК также происходит под действием микрофлоры кишечника. Тем не менее, несмотря на существование целого ряда препаратов 5-АСК, основу медикаментозной терапии ЯК составляют препараты месалазина [171]. Что касается механизма действия препаратов 5-АСК, то большинство исследований посвящено изучению влияния этих препаратов на метаболизм арахидоновой кислоты и подавление активности циклооксигеназы [267]. Однако, учитывая, что нестероидные противовоспалительные препараты, в основе действия которых лежит ингибирование циклооксигеназы, не оказывают влияния на течение воспалительного процесса в кишечнике, этот механизм вряд ли можно считать ведущим. В то же время показано, что и сульфасалазин, и препараты «чистой» 5-АСК повышают местную концентрацию простагландинов, которые, как известно, оказывают цитопротективное действие. Среди других возможных механизмов действия отмечают влияние 5-АСК на продукцию иммуноглобулинов, интерферонов, провоспалительных цитокинов, подавление активности свободных радикалов кислорода, уменьшение повышенной клеточной проницаемости и др.

В настоящее время препараты месалазина выпускаются в виде 3 лекарственных форм: таблеток, свечей и микроклизм. Местное лечение

показано в случае дистального колита (проктит, проктосигмоидит или левосторонний колит) и в составе комбинированной терапии распространенных колитов. Клинические исследования показали высокую эффективность месалазина в форме клизм в дозе 1-4 г/сутки и ректальных суппозиторий в дозе 0,5-1,5 г/сут в индуцировании ремиссии у пациентов с левосторонним колитом, проктосигмоидитом и проктитом при легкой и средней степени тяжести заболевания [269].

Клинический эффект при ректальном способе введения лекарственных препаратов при лечении левосторонних поражений почти всегда выше, чем при пероральном приеме, максимальный эффект достигается при сочетанном применении пероральной и ректальной форм месалазина [84]. Пена распределяется в прямой и сигмовидной кишке, свечи - только в прямой кишке. При введении 5-АСК в клизме 20-30% общей дозы всасывается и оказывает системное действие, большая часть препарата оказывает местное действие [93; 137].

Салофальк в клизмах по 2 и 4 г (30 и 60 мл) применяется для лечения левосторонних форм колита. Клизмы, содержащие 2 г салофалька (30 мл), могут быть назначены при легких и среднетяжелых формах, особенно в тех случаях, когда поражение ограничено прямой и сигмовидной кишкой [139; 140; 199].

Содержимое клизмы вводят ежедневно вечером перед сном. Клизмы по 60 мл (4 г) можно применять в два приема: вторая порция клизмы при этом вводится после опорожнения кишечника от первой, либо на следующий день утром.

При сравнении различных вариантов лечения дистального колита оказалось, что эффективность месалазина при ректальном введении сопоставима, а по некоторым данным даже выше по сравнению с ГКГ в клизмах и пероральным приемом месалазина [140]. Метаанализ клинических исследований показал, что ректальное введение месалазина более

эффективно в индуцировании ремиссии при левосторонних поражениях по сравнению с ректальным введением ГКГ [260].

Применение клизм с 5-АСК дает достоверный терапевтический эффект даже при лечении больных, резистентных к предшествующему пероральному лечению сульфасалазином, системными и местнодействующими кортикостероидами. Показано, что более частое назначение препаратов (свечи 2 раза в день или клизмы ежедневно) приводит к меньшей частоте рецидивов по сравнению с более редким применением препаратов (свечи 1 раз в день или клизмы 1 раз в 2-3 дня) [111; 112].

Плацебо контролируемые исследования показали высокую эффективность месалазина в дозе 1,6-4,8 г/сутки в индуцировании ремиссии у пациентов с ЯК легкой и средней тяжести. Результаты метаанализов подтверждают наличие дозозависимости при пероральном приеме месалазина [177; 201; 202; 217]. Эффективность месалазина в дозе 0,8-4,0 г/сутки и сульфасалазина в дозе 4-6 г/сутки приблизительно одинакова, однако при применении последнего наблюдается значительно большее число побочных эффектов. При легких и среднетяжелых формах средняя доза сульфасалазина составляет 4-6 г/сутки, месалазина – 2-4 г/сутки [224]. После достижения эффекта рекомендуется постепенное снижение дозы препарата. Высокие дозы месалазина, применяемые в фазу обострения, в ряде случаев практически эквивалентны по эффективности ГКГ [227]. Однако высокие дозы препаратов 5-АСК рекомендуется использовать не более 8-12 недель.

Максимального эффекта терапии удается достичь при комбинации пероральной и местной форм месалазина [253].

В случае длительного приема назначение месалазина предпочтительнее по сравнению с сульфасалазином ввиду меньшего количества побочных эффектов. Побочные эффекты встречаются достаточно редко. Описаны случаи токсического гепатита, панкреатита, перикардита, интерстициального нефрита. У небольшого количества пациентов описаны нежелательные

явления в виде усиления диареи и болей в животе, которые принято связывать с гиперчувствительностью к 5-АСК [261].

ГКГ применяют при тяжелом течении ЯК или в случае неэффективности предшествующей терапии 5-АСК. Препаратами выбора являются преднизолон и его метилированные аналоги. Наиболее эффективной считается доза преднизолона 1 мг/кг в сутки, однако в тяжелых случаях могут быть использованы более высокие (до 1,5-2 мг/кг в сутки) дозы преднизолона в течение 5-7 дней с последующим снижением дозы до 1 мг/кг. В случае острой атаки ЯК эффективны короткие курсы (7 дней) в/в введения стероидов (преднизолон 240-360 мг/сутки или гидрокортизон сукцинат 400-500 мг/сутки) [253; 324]. Снижение дозы гормональных препаратов начинают при достижении клинического улучшения (в среднем через 2-3 недели терапии). В случаях заболевания, рефрактерных к гормональной терапии, может оказаться эффективным разделение суточной дозы на более высокую утреннюю (2/3 суточной дозы) и более низкую вечернюю (1/3 суточной дозы) [333]. Пероральный прием преднизолона начинают с доз в 40-60 мг в сут (до достижения ремиссии, обычно от 2 недель до 1 месяца) с постепенным снижением до 5 мг и последующей отменой на фоне терапии препаратами месалазина [325].

Гидрокортизон применяется ректально (в микроклизмах) или внутривенно. При язвенном проктите или проктосигмоидите эффективно назначение гидрокортизона в микроклизмах по 125 мг 1-2 раза в день. В тяжелых случаях используют парентеральное введение гидрокортизона в суточных дозах 300-500 мг [116].

Показаниями к внутривенному введению ГКГ являются тяжелое течение ЯК и рефрактерность к пероральным ГКГ, поскольку у пациентов с ЯК часто наблюдается нарушение всасывания и метаболизма перорально принимаемых ГКГ [134]. Внутривенное применение ГКГ в течение 5 дней приводит к достижению клинической ремиссии у 55-60% больных с тяжелым обострением. В случае, если парентеральное применение ГКГ в течение 7-10

дней не приводит к достижению клинической ремиссии, рекомендуется ставить вопрос о целесообразности хирургического лечения.

В последнее время большое внимание уделяется ГКГ нового поколения (флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, будесонид), местная активность которых значительно выше, чем у метилпреднизолона [188; 262; 265]. Наиболее изученным среди них является будесонид [296]. Так, сродство к ГКГ-рецепторам у будесонида в 195 раз выше, чем у метилпреднизолона. Только 2% от принятой дозы препарата циркулирует в системном кровотоке, более 95% препарата связывается с тканями. В настоящее время будесонид рекомендован для включения в схемы лечения воспалительных заболеваний кишечника [185].

Сравнительные исследования использования будесонида 10 мг/сут и преднизолона 40 мг/сутки показали их сопоставимую эффективность; разница в двух группах пациентов заключалась лишь в меньшем количестве побочных эффектов при приеме будесонида [272].

Гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и другие ГКГ препараты, введенные ректально в виде клизм или свечей, всасываются так же хорошо, как и препарат, принятый *per os*, и соответственно могут быть причиной всех побочных явлений, свойственных системным ГКГ.

Небольшое количество исследований, в которых проводилось сравнение ректально вводимых препаратов 5-АСК с ректальным применением гидрокортизона 100-175 мг/сутки или преднизолона 20-30 мг/сутки, показали одинаковую клиническую эффективность этих вариантов терапии у пациентов с активным язвенным проктитом и проктосигмоидитом [116]. Однако проведенный анализ показал преимущество ректально вводимых препаратов месалазина перед ректальными стероидами в индуцировании ремиссии ЯК.

Эффективность локальной ГКГ-терапии зависит от глубины проникновения препарата и от длительности нахождения его в просвете кишечника. Показано, что при введении ГКГ в виде клизм препарат попадает

в сигмовидную кишку и достигает дистальных отделов нисходящей ободочной кишки, а при благоприятных условиях - селезеночного угла. Глубина проникновения препарата зависит и от объема клизмы. Однако при использовании клизм большого объема пациенты зачастую оказываются не в состоянии удерживать их в течение длительного времени. Введение ГКГ в виде ректальной пены способствует задержке препарата в кишечнике и дает возможность таким образом уменьшить дозу вводимого препарата.

Показано, что ректальное (в виде клизм) введение будесонида в дозе 2-8 мг/сутки приводит к клиническому улучшению у пациентов с легкой и средней степенью тяжести и левосторонним поражением толстой кишки. Оказалось, что клизмы, содержащие 2 мг будесонида, оказывают такое же положительное влияние на клиническую и эндоскопическую картину заболевания, как и клизмы, содержащие 4 г 5-АСК [185].

В зависимости от ответа на стероидную терапию выделяют следующие состояния: стероидорезистентность и стероидозависимость [135; 244; 336]. Стероидорезистентность - отсутствие эффекта адекватной терапии, включающей преднизолон 0,75 мг/кг/сут в течение 4 нед, инфузионную терапию (эритромаassa, белковые растворы и др.), при необходимости - антибиотики широкого спектра действия. Стероидозависимость: 1) невозможность снижения дозы стероидов менее 10 мг/сутки (в пересчете на преднизолон) в течение 3 месяцев от начала терапии ГКГ без обострения заболевания; 2) наличие рецидива заболевания в течение 3 месяцев после отмены ГКГ.

Иммудепрессанты (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин) при лечении ЯК являются препаратами резерва [159]. Показанием для их назначения являются стероидозависимость и стероидорезистентность.

Азатиоприн используется при ЯК в виде монотерапии стероидорезистентных и стероидозависимых форм заболевания; в качестве противорецидивного лечения у больных с частыми обострениями на фоне поддерживающей терапии препаратами 5-АСК; в случае активизации

воспаления при снижении дозы гормонов. Рекомендуемая доза азатиоприна - 2 мг/кг в сутки (не более 150 мг) [160]. Терапевтический эффект наступает через 12 недель; длительность лечения не менее 12 месяцев [245]. При отсутствии побочных эффектов может применяться длительно в качестве поддерживающей терапии в минимальной дозе 50 мг/сутки [281; 311].

Метотрексат используется при резистентных к стероидной терапии формах ЯК; назначается по 25 мг в/м 1 раз в неделю в течение 2 недель, затем доза может быть снижена до 7,5-15 мг. Время ожидаемого лечебного эффекта — 3-4 недели, длительность активной фазы 12-16 недель, длительность поддерживающей фазы 12-16 недель (доза 7,5 мг в неделю) [279]. В настоящее время применение метотрексата при ЯК рекомендуется только при отсутствии эффекта или невозможности назначения азатиоприна.

Циклоспорин эффективен при фульминантном течении и тяжелом обострении ЯК, вводится в/в в дозе 2-3 мг/кг в сутки в течение 5—7 дней. Вызывает ремиссию у 50% стероидорезистентных пациентов [174; 310].

Иммуносупрессивная терапия с применением внутривенного циклоспорина является альтернативой проведению тотальной колэктомии для пациентов ЯК, в то время как преимущества перорального применения такролимуса четко не определены и основаны на данных ряда неконтролируемых исследований [158; 226].

Инфликсимаб — антицитокиновый препарат биологического происхождения, который представляет собой химерные человеческо-мышинные моноклональные антитела (Ig G) к провоспалительному цитокину – TNF- α [100].

Стандартный режим дозирования инфликсимаба для индукции ремиссии: 5 мг/кг на 0-ой, 2-ой и 6-ой неделе. Далее при положительном ответе с целью поддержания ремиссии в той же дозе каждые 8 недель. При утрате ответа возможно увеличение дозы до 10 мг/кг.

Инфликсимаб обычно хорошо переносится, однако его введение может сопровождаться инфузионными реакциями немедленного или замедленного

типа (сывороточноподобный синдром). Острые инфузионные реакции (головная боль, головокружение, тошнота, покраснение в месте инъекции, озноб, боль в грудной клетке, кашель, одышка, зуд) обычно развиваются в течение 1–2 ч после введения. При развитии подобных реакций необходимо замедление или прекращение инфузии и введение ацетаминофена (парацетамола) в дозе 1000 мг внутрь и дифенгидрамина 50 мг внутрь или внутривенно. Иногда практикуется предварительное введение парацетамола, кортикостероидов и/или димедрола, хотя такой подход может быть не оправдан у пациентов, у которых ранее не было инфузионных реакций. Инфузионные реакции замедленного типа развиваются в течение 3–14 дней после введения инфликсимаба, при этом наблюдается появление сывороточноподобного синдрома (миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, дисфагия, крапивница, головная боль). Эти симптомы обычно прекращаются самопроизвольно или после краткосрочного введения ГКГ. Первичный риск реакций немедленного и замедленного типа при применении инфликсимаба неизвестен.

К другим нежелательными реакциям относится появление антител к инфликсимабу – АТІ и антител к двуспиральной ДНК, однако развитие развернутого заболевания (т. е. медикаментозно индуцированной волчанки) маловероятно; ни у одного пациента не было зарегистрировано поражения почек или центральной нервной системы. Появление АТІ коррелирует с повышенным риском инфузионных реакций и укорочением периода терапевтического ответа [70]. Применение инфликсимаба по схеме (0-я, 2-я, 6-я неделя) с последующей поддерживающей терапией, как и сопутствующая иммуносупрессивная терапия или премедикация ГКГ, снижают риск формирования АТІ и инфузионных реакций.

TNF- α существует в организме в растворимой форме, а также частично фиксирован на мембранах иммунокомпетентных клеток [175]. В связи с этим существенным преимуществом инфликсимаба является его способность нейтрализовать обе формы TNF- α [104].

Клиническая эффективность инфликсимаба связана с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием на слизистую оболочку кишечника; при этом, однако, не происходит подавления системного иммунного ответа [161]. После внутривенного введения инфликсимаб длительное время циркулирует в крови, что позволяет вводить его один раз в 4-8 недель. Известно, что у больных ЯК обнаруживаются повышенные концентрации TNF- α в сыворотке, которые снижаются во время ремиссии заболевания [211; 294; 299]. Показанием для назначения инфликсимаба при ЯК являются среднетяжелые и тяжелые формы заболевания при неэффективности, непереносимости стандартной терапии или наличии противопоказаний к ее проведению [212-214; 282; 330]. Инфликсимаб (ремикейд) при ЯК рекомендуется вводить каждые 8 недель после индукционной терапии [215-216; 250; 266].

Другой класс биологических препаратов, так называемых селективных ингибиторов молекул адгезии (или так называемые «кумабы»), также изучался у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Получены позитивные результаты однократной инфузии натализумаба, представляющего собой гуманизированные антитела к $\alpha 4$ -интегрину, в дозе 3 мг/кг больным с высокой активностью ЯК. Наблюдалось значительное снижение индекса активности ЯК на 2-й и 4-й неделе после инфузии по сравнению с исходным. К таким препаратам можно отнести ведолизумаб гуманизированное моноклональное антитело, которое было разработано для избирательного управления миграцией лимфоцитов в кишечнике, в отличие от натализумаба, который блокирует миграцию лимфоцитов в различных органах, включая кишечник, почки, костный и головной мозг. В то время как натализумаб ингибирует как $\alpha 4 \beta 1$ -, так и $\alpha 4 \beta 7$ - интегрины, ведолизумаб является селективным блокатором $\alpha 4 \beta 7$ – интегрин [18], за счет чего предотвращает блокаду лимфоцитов в центральной нервной системе и позволяет избежать риска PML. Ведолизумаб эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов ЯК [249].

Азатиоприн и 6-меркаптопурин часто используются в сочетании с антагонистами TNF- α при наличии тяжелых атак ЯК, а также у больных, резистентных к терапии стероидами [225; 297; 341]. Использование антагонистов TNF- α связано с повышенным риском развития лимфомы и немеланомного рака кожи у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [160].

Достоверно показано, что ГКГ не предотвращают рецидивирование ЯК. Эффективность препаратов 5-АСК в профилактике рецидивов считается однозначно доказанной, причем дозы в диапазоне от 0,75 до 4 г в сутки одинаково эффективны в отношении поддержания ремиссии. В настоящее время больным ЯК рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию по возможности более низкими дозами сульфасалазина (2 г/сутки) или месалазина (1-1,5 г/сутки). Применение месалазина в качестве поддерживающей терапии предпочтительнее в связи с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с сульфасалазином. Клизмы и препараты внутрь могут одинаково успешно использоваться для продления ремиссии; в случае дистального поражения можно ограничиться препаратами 5-АСК для местного применения [185]. Например, для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно достаточным оказывается применение свечей салофалька по 250 мг 3 раза в день. Длительный прием (до 2 лет) поддерживающей дозы месалазина, как правило, обеспечивает поддержание стойкой ремиссии; напротив, у больных с сохраняющейся в течение года ремиссией на фоне приема препарата при переводе на плацебо рецидивы наблюдаются в 55% случаев в течение последующих 6 мес. При продолжении поддерживающей терапии частота рецидивов за тот же период составляет всего 12%. Кроме того, регулярный прием месалазина снижает риск развития колоректальной карциномы, которая встречается достоверно чаще при ЯК и болезни Крона. На фоне длительного применения месалазина частота развития карцином становится сопоставимой со средними показателями в популяции. Именно поэтому

вопрос о прекращении через 1-2 года поддерживающей терапии при отсутствии рецидивов должен решаться в каждом случае индивидуально.

Однозначного мнения по поводу целесообразности применения антидиарейных препаратов у пациентов с ЯК нет; некоторые авторы не рекомендуют их назначение в связи с возможностью развития токсической дилатации толстой кишки и незначительного терапевтического эффекта.

Метотрексат не продемонстрировал преимуществ по сравнению с плацебо, 6-меркаптопурином и 5-аминосалициловой кислотой в индукции ремиссии ЯК [279]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие использование метотрексата для индукции ремиссии. Что касается способности поддержания стойкой клинической ремиссии, иммуносупрессивные агенты, в том числе азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат, играют ограниченную роль у больных среднетяжелой и тяжелой формой ЯК.

Препарат адалимумаб, в котором антитела к ФНО–альфа на 100% представлены человеческим иммуноглобулином, одобрен для подкожного введения при умеренно выраженном и тяжелом обострении заболевания. Препарат эффективен как у пациентов, которые ранее не получали биологические препараты, так и у тех, у кого клинический ответ к инфликсимабу был утерян либо к нему выявлена непереносимость [17]. По данным клинических исследований, применение адалимумаба более эффективно у больных без предшествующего опыта лечения инфликсимабом. Оптимальная начальная доза составляет 160 мг с последующим введением 80 мг через 2 нед. Поддерживающие инфузии подкожно (40 мг каждые 2 недели) у пациентов, у которых первое введение препарата было эффективным, увеличивают длительность ремиссии, у некоторых больных для поддержания ремиссии возможно повышение дозы до 40 мг 1 раз в неделю.

Голимумаб, раствор для инъекций 50 мг/0,5 мл применяется в терапии ЯК средней и тяжелой степени у пациентов, не отвечающих на терапию

оральными 5-АСК, оральными ГКГ, азатиоприном, 6-меркаптопурином (для индукции и поддержания клинического ответа и улучшения эндоскопических признаков), а также при переключении на другой биологический препарат. Голиумаб в начальной дозировке 200 мг вводится подкожно, после чего через 2 недели следуют 100 мг, затем необходимо получать по 50 мг каждую 4-ю неделю [80].

Кроме того, при лечении ВЗК реально или потенциально возможно использование моноклональных антител к другим цитокинам и некоторым сигнальным молекулам (интегринам, адгезинам, NF κ -B, активированным субпопуляциям лимфоцитов), растворимых рецепторов фактора некроза опухоли (этанерсепт), человеческих моноклональных антител класса IgG1k (устекинумаб).

В рамках лечения ЯК проводится коррекция дисбиотических нарушений [8].

Хирургическое вмешательство в конечном итоге требуется примерно 25-40% больных ЯК. При развитии острых осложнений ЯК приоритетным является выполнение операции колэктомии с формированием илеостомы, что позволяет в дальнейшем выполнить реконструктивно-восстановительную операцию. Ввиду тяжести состояния больных операцию колпроктэктомии, даже при наличии абсолютных показаний к удалению прямой кишки, следует считать не приемлемой из-за большой её травматичности. Одним из осложнений колэктомии, значительно ухудшающим качество жизни, является воспаление илеоанального кармана.

Хирургическое лечение необходимо при рефрактерном течении, а также при развитии осложнений - свищи (29% случаев), стриктуры (27%), абсцессы и кишечная непроходимость.

1.4.Рак и малигнизация при ЯК

Риск малигнизации при ЯК определяется 4 основными факторами: длительность заболевания (более 8 лет при тотальном колите, более 15 лет при левостороннем колите); (тотальный колит) и тяжесть заболевания; возраст первого обострения (моложе 30 лет); сочетание с первичным склерозирующим холангитом [64; 302].

Вероятность развития карциномы в течение 10 лет составляет 2%, в течение 20 лет - 9%, в течение 30 лет - 19%. Распространенность процесса (повышение риска по сравнению с популяцией): проктит $\times 1,7$, левосторонний колит $\times 2,8$, тотальный колит $\times 14,8$ [181].

Рак при ЯК может развиваться в любом участке толстой кишки; в большинстве своем они одиночные и локализуются в дистальных отделах [223]. Однако у 10-25% больных могут обнаруживаться одновременно две карциномы и более. У не оперированных больных с панколитом через 20 лет в 12-15% случаев развивается карцинома толстой кишки. Гистологически карциномы на фоне ЯК чаще всего бывают представлены аденокарциномами.

При длительности заболевания ЯК 10 лет и более в случае левостороннего колита и 8 лет и более при тотальном поражении для профилактики рака толстой кишки рекомендуется ежегодное или 1 раз в 2 года проведение колоноскопии (с взятием 3-4 биопсий через каждые 10—15 см кишки, а также из всех макроскопически подозрительных участков) [313].

Наличие признаков тяжелой дисплазии является показанием для превентивной колэктомии [180]. При обнаружении дисплазии легкой степени рекомендуется контрольное исследование через 3 месяца с гистологической верификацией. В случае подтверждения дисплазии низкой степени рекомендована колэктомия, при отсутствии - колоноскопия через год [25]. В случае гистологических изменений, когда наличие дисплазии представляется

сомнительным, рекомендуется проведение повторной колоноскопии через год, при отсутствии диспластических изменений - через 1-2 года [331].

Доказана возможность химиопрофилактики колоректального рака больных с ЯК: длительный (на протяжении 5-10 лет) прием месалазина в дозе не менее 1,2 г/сутки приводит к снижению риска развития рака на 81% (по сравнению с пациентами, не принимавшими месалазин). При меньших дозах, а также при приеме 2 г сульфасалазина в сутки, эффект был значительно ниже [64]. У лиц с ЯК и первичным склерозирующим холангитом риск развития колоректального рака выше по сравнению с пациентами с ЯК без холангита. Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты в дозе 13-15 мг/кг в сутки приводит к значительному снижению риска развития карцином у таких пациентов [48].

1.5. Хирургическое лечение язвенного колита

Показания к оперативному лечению обоснованные клиническими признаками: подозрение на перфорацию кишки; не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки; редкие случаи профузного кишечного кровотечения; отсутствие эффекта адекватного консервативного лечения: гормональная резистентность и гормональная зависимость; неэффективность либо выраженные побочные эффекты при приеме иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин); постоянная угроза развития осложнений гормональной терапии (остеопороз, стероидный диабет, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения); развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника; рак на фоне хронического воспалительного процесса [79; 196; 205].

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения [70]. Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизменной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. При дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально: следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года [240]. Если проксимальнее зоны поражения (которая определяется при эндоскопическом/гистологическом исследовании) обнаруживается аденоматозный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением. Наличие полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа [205].

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10-30% больных в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки [229].

Проведение восстановительно-пластической операции с формированием илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА), несмотря на очевидную привлекательность для пациента, возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход операции и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5-10% больных [237].

Несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием ИАРА у

лиц старшего возраста безопасно и эффективно [243]. Однако функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старшем возрасте. У пожилых пациентов чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза [246]. В то же время, какой-либо определенный возрастной порог для отказа от формирования ИАРА не определен.

У приблизительно 10% пациентов с колитом даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удастся провести дифференциальный диагноз между болезнью Крона и ЯК, в связи с чем им выставляется диагноз недифференцированного ЯК [251]. Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности восстановительно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

Очевидными противопоказаниями к формированию ИАРА служат рак толстой кишки и выраженная недостаточность анального сфинктера. Двух- и трехэтапное хирургическое лечение с формированием ИАРА. Трехэтапное лечение (с колэктомией на первом этапе) рекомендовано в случаях тяжелой атаки у пациентов, не ответивших на консервативное лечение, или если пациент принимает 20 мг преднизолона в течение более чем 6 недель [257]. Субтотальная колэктомия с илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также позволяет уточнить диагноз и исключить болезнь Крона.

Субтотальная колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии, при этом, при достаточной квалификации хирурга безопасным является и проведение минимально инвазивных или лапароскопических операций [79].

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к исцелению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке

и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [275].

Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависит от квалификации хирурга.

Если после колэктомии по срочным показаниям при ЯК планируется формирование ИАРА, следует сохранить всю прямую кишку и нижнебрыжеечные сосуды. Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидной кишки она выводится на переднюю брюшную стенку в виде сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса в течение нескольких дней рекомендуется дренирование культи через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи [349].

В случае сохранения отключённой прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились, эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина [205], преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с

дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [196]. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см.

При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить мукозэктомия и наложить ручной анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск рака не высок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза.

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12-18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия»), что делает потенциально связано с риском развития злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), и у больных первичным склерозирующим холангитом. Научное обоснование частоты контрольных обследований больных с ИАРА не выполнялось, однако, у пациентов с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

Прием преднизолона в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель повышает риск хирургических осложнений [116]. Предоперационный прием азатиоприна не ухудшает исход хирургического лечения, в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений [266].

Резкое прекращение терапии ГКГ может вызвать синдром отмены, что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной

терапии после операции до полной отмены [185]. На время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде до возможности приема пациентом ГКГ внутрь рекомендуется внутривенное введение ГКГ в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона (доза, таким образом, может превышать принимавшуюся до хирургического вмешательства).

Доза ГКГ для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшей терапии и величиной использованных доз. Если перед операцией пациент более месяца получал ГКГ, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы ГКГ на пероральный прием ГКГ внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона [15; 36; 88].

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения колеблется в широком диапазоне от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА в крупных специализированных центрах [229]. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний. Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов, а также характерных эндоскопических и гистологических изменений. Риск резервуарита по видимому выше у некурящих и принимающих НПВС лиц, а также у пациентов с протяженным ЯК и внекишечными проявлениями.

К симптомам резервуарита относятся учащение дефекаций, в том числе и жидкими каловыми массами, спастические боли в животе, недержание стула (может быть и самостоятельным симптомом) и тенезмы. В редких случаях возможно появление лихорадки и внекишечных проявлений. Выделение крови не является характерным и, как правило, возникает при воспалении сохраненной слизистой оболочки прямой кишки.

У пациентов с симптомами, соответствующими резервуариту, для подтверждения диагноза необходимо провести резервуароскопию с биопсией слизистой оболочки резервуара. У больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для резервуароскопии предпочтительнее использовать фистулоскоп, а не колоноскоп. Всегда следует предпринять попытку провести аппарат в приводящую петлю подвздошной кишки. Следует отметить, что при достижении клинической ремиссии рутинная резервуароскопия не требуется. Эндоскопические признаки, соответствующие резервуариту, включают диффузную эритему, которая может быть очаговой, в отличие от таковой при ЯК. Характерными эндоскопическими проявлениями также являются отек и зернистость слизистой оболочки, спонтанная и контактная кровоточивость, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобок не обязательно свидетельствуют о резервуарите. Биоптаты следует брать из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над резервуаром, но не из линии скобок.

Гистологические проявления резервуарита также неспецифичны и включают признаки острого воспаления с полиморфоядерной лейкоцитарной инфильтрацией, крипт-абсцессами и изъязвлениями на фоне хронической воспалительной инфильтрации.

Осложнения резервуарита включают абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарциному резервуара. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда - при выявленной дисплазии или раке в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии.

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются антибиотики, что позволяет классифицировать резервуарит как антибиотикочувствительный, антибиотикозависимый и антибиотикорезистентный [156; 157; 290]. Первая линия терапии включает 14-дневный курс перорального метронидазола (15-20 мг/кг/сутки) или

ципрофлоксацина (1000 мг/сутки). Нежелательные явления значительно чаще отмечается при приеме метронидазола. При отсутствии эффекта или при развитии зависимости от приема указанных препаратов возможно назначение резервных препаратов - рифаксимины (2000 мг/сутки), тинидазола, ректальных ГКГ, ректальных препаратов месалазина, азатиоприна. В случаях антибиотикорезистентного резервуарита возможно назначение перорального будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

Другим потенциальным осложнением является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза. Лечение воспаления «манжетки» проводится свечами месалазина 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальными ГКГ. Синдром раздраженного резервуара [196] представляет собой функциональное расстройство, симптомы которого совпадают с проявлениями резервуарита. Он чаще встречается у пациентов, принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлениях у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции [124]. Методы лечения этих двух функциональных расстройств совпадают и включают психотерапевтическую помощь и назначение антидепрессантов, назначение пищевых волокон, противодиарейных препаратов, спазмолитиков, а также неабсорбируемых антибиотиков для коррекции синдрома избыточного бактериального роста.

1.6.Резистентность и ее преодоление у больных язвенным колитом

Значение термина «резистентность», или «рефрактерность», авторы интерпретируют по-разному. Резистентность стала трактоваться широко, обозначая отсутствие ответа на ту или иную медикаментозную терапию (например, ЯК, резистентный к препаратам 5-аминосалициловой кислоты). Однако действующие европейские консенсусы по диагностике и лечению

болезни Крона (2010) и язвенного колита (2012) четко ограничивают это понятие рамками резистентности только к системным ГКГ [116]. Диагноз «гормонорезистентный ЯК» (так же, как и «гормонорезистентная болезнь Крона») устанавливается в отсутствие ответа на терапию системными ГКГ в следующих случаях: при сохранении симптомов активности заболевания несмотря на применение преднизолона внутрь в дозе до 0,75 мг/кг/сут в течение 4 недель, или в отсутствие ответа на терапию ГКГ, которые вводят внутривенно в течение 4–7 суток [185]. Первая ситуация в большей степени относится к амбулаторным пациентам с умеренной или высокой активностью ВЗК, у которых верификация стероидорезистентности требует госпитализации для усиления терапии (парентеральные формы ГКГ, антицитокиновая терапия). Вторая – более точно описывает истинное отсутствие ответа на терапию ГКГ.

Частота гормонорезистентного ЯК колеблется от 9 до 16% [], резистентность к ГКГ отмечается у 16-20% пациентов [272].

В литературе рассматриваются несколько групп факторов, имеющих основное значение в формировании рефрактерности к ГКГ. На первое место следует поставить первичную гормональную резистентность [135; 155; 268]. 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 (в том числе ВЗК) остается неизученным. Обсуждаются следующие возможные механизмы: дисфункция ГКГ-рецепторов. Нарушение функции/активности ГКГ-рецепторов связывают с полиморфными вариантами гена NR3C1 (наиболее активно изучаются полиморфизмы TthIII (rs10052957), ER22/23EK (rs6189/rs6190), N363S (rs6195), BclI (rs41423247) и GR-9 β); снижение активности комплекса ГКГ/ГКГ-рецептор; дисфункция ядерных факторов транспортировки [312; 336]. Так, импортин-13 способствует проникновению комплекса ГКГ/ГКГ-рецептор через ядерную мембрану, а полиморфизмы кодирующего его гена

снижают активность импортина-13; изменение транспортировки и метаболизма ГКГ. В частности, показана роль полиморфных вариантов гена множественной лекарственной резистентности (MDR), изменяющих активность «лекарственной помпы», расположенной в клеточной мембране и участвующей в транспортировке и выведении лекарств (в том числе ГКГ) из клетки. Несомненно, существуют и другие причины первичной гормонорезистентности, однако все они требуют тщательного изучения и установления их клинической значимости.

Вторичная гормональная резистентность может быть многофакторной, поэтому без должного внимания к ее причинам применение даже самых современных средств терапии не всегда оказывается эффективным. Одной из причин вторичной гормонорезистентности считается назначение низких доз ГКГ, недостаточных для подавления воспаления при высокой активности ЯК. Эффективная доза ГКГ должна составлять не менее 0,75–1 мг/кг/сутки [116]. При этом указывается, что рекомендуемые дозы стероидов не базируются на результатах рандомизированных клинических испытаний. Более того, исследования оценки зависимости «доза – эффект» при ВЗК вообще не проводились [134]. Отдельно стоит отметить проблему эквивалентности доз пероральных и внутривенных форм ГКГ. Известно, что назначение ГКГ внутривенно несколько увеличивает их биодоступность (согласно инструкции по медицинскому применению препарата преднизолон, биодоступность его пероральной формы составляет 70–90%, а парентеральных форм приближается к 100%).

Возможно, именно поэтому Европейские консенсусы по диагностике и лечению болезни Крона (2010) и язвенного колита (2012) в качестве одной из опций терапии при рефрактерности к пероральным стероидам предлагают рассмотреть перевод пациента на парентеральное введение ГКГ [327; 335]. При этом рекомендации по общей суточной дозе стероидных гормонов остаются прежними независимо от пути введения (0,75–1 мг/кг).

Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных ЯК и болезнью Крона предлагают при тяжелой атаке заболевания применять высокие дозы преднизолона – 2 мг/кг/сутки, сохраняя при среднетяжелой атаке дозу в 1 мг/кг/сутки [150].

Не менее важной причиной формирования вторичной гормональной резистентности выступает оппортунистическая инфекция. представляет собой заболевание, вызванное микроорганизмами, которые в обычных условиях мало патогенны, но при развитии аутоиммунного заболевания или на фоне иммуносупрессивной терапии инфекция становится клинически значимой. Пациенты с ВЗК, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют повышенный риск присоединения/активации оппортунистической инфекции. Особенно он высок в случае одновременного назначения нескольких иммуносупрессоров.

Рассматриваются возбудители инфекций, которые могут снижать эффективность терапии ВЗК: ЦМВ, вирус Эпштейна –Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* [187; 179; 206; 298].

Одним из важнейших возбудителей, способных вызывать вторичную гормональную резистентность, является ЦМВ [304]. Большинство случаев первичного инфицирования этим возбудителем протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, при этом следует отметить широкую распространенность ЦМВ по всему миру (до 30–100% инфицированных в зависимости от региона и популяции). Активная ЦМВ инфекция нередко протекает в форме цитомегаловирусного мононуклеоза, однако может поражать любой орган [323]. После первичного заражения ЦМВ может сохраняться в тканях (в том числе в слизистой оболочке кишечника) в латентном состоянии. Применение иммуносупрессивной терапии при ВЗК и само наличие язвенного колита или болезни Крона могут быть факторами риска активации цитомегаловирусной инфекции с манифестацией в виде клинически значимого ЦМВ колита [179]. В целом при ВЗК ЦМВ выявляется в 10–43% случаев, а при рефрактерном

к ГКГ при ЯК – в 20–67%. Определение ЦМВ не считается обязательным в случае первичного диагноза ВЗК перед началом иммуносупрессивной терапии и должно проводиться только в случае рефрактерности к системным ГКГ [248].

Другие возбудители семейства *Herpesviridae* (вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса) не рассматривает в качестве фактора резистентности к ГКГ, тем не менее они могут служить причиной снижения ответа на базисную терапию и отсутствия ремиссии ВЗК [135]. *C. difficile* – грамотрицательная спорообразующая бактерия, клиническая значимость которой варьирует от бессимптомного носительства до развития фульминантного колита. Патогенность возбудителя определяется продукцией токсинов А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). Известно, что инфекция *C. difficile* выявляется почти у 5% больных с ВЗК [252; 292]. Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистических инфекций (2014) выделяет ЯК и болезнь Крона в качестве независимых факторов риска развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний.

Помимо этого, активация возбудителя (споры которого в норме транзитом проходят через желудочно-кишечный тракт) может отмечаться в случае назначения таких препаратов для лечения ВЗК, как антибиотики, иммуносупрессоры, ГКГ. Европейские эксперты рекомендуют проводить обследование для исключения инфекции, вызванной *C. difficile*, при каждом эпизоде обострения ВЗК с толстокишечной локализацией, а также в отсутствие ответа на базисную терапию. В качестве методов диагностики предлагается использовать иммуноферментный анализ или (как более чувствительный и специфичный метод) полимеразную цепную реакцию (ПЦР) кала для определения токсинов А и В *C. difficile*.

Важно также помнить о возможности развития туберкулеза (в том числе внелегочного) у пациентов с ВЗК, особенно на фоне терапии иммуносупрессорами и препаратами – антагонистами фактора некроза

опухоли. При этом клиническая картина может напоминать обострение ВЗК, но терапия ГКГ практически всегда оказывается малоэффективной.

В качестве еще одной причины неэффективности ГКГ следует выделить развитие хирургических осложнений ВЗК – токсической дилатации (токсический мегаколон) и перфорации толстой кишки при ВЗК, формирование свищей, стриктур, абсцессов, инфильтратов при болезни Крона.

Частота токсической дилатации кишки в среднем составляет 5% от общего числа пациентов, госпитализированных в связи с тяжелой атакой язвенного колита [79]. Это осложнение определяется как расширение всей ободочной кишки или ее сегмента, сопровождающееся признаками интоксикации. Провокаторами токсической дилатации при тяжелом язвенном колите могут быть метаболические нарушения (гипокалиемия, гипوماгнемия), подготовка кишки к исследованию, прием противодиарейных и антихолинергических препаратов. Объективные данные и результаты лабораторных исследований, выявляемые при этом осложнении ЖК, свидетельствуют о выраженной системной воспалительной активности (тахикардия, лихорадка, лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов).

К рекомендациям по ведению больных в условиях гормональной резистентности относят: тщательный сбор анамнеза заболевания (эпидемиологический анамнез, уточнение характера предшествующей терапии, доз препаратов и пути их введения) позволяет исключить недостаточную дозу системных ГКГ; обязательное выполнение обзорной рентгенографии органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в день госпитализации для исключения осложнений ВЗК (токсический мегаколон, перфорация кишки, наличие абсцессов, инфильтрата и т.д.) [141; 244; 336]. При необходимости дополнительно выполняется КТ или МРТ брюшной полости, МРТ малого таза. Эндоскопическое исследование толстой кишки при тяжелом обострении

ВЗК целесообразно, однако не всегда возможен осмотр всей ободочной и подвздошной кишки из-за высокого риска перфорации. Кроме того, не рекомендуется медикаментозная очистка кишечника. При тяжелом (фульминантном) обострении ВЗК достаточно выполнить ректо- или сигмоидоскопию (без предварительной подготовки) с оценкой состояния кишечника и забором биоптатов [193].

Диагностика оппортунистической инфекции позволяет исключить инфекционный фактор (ЦМВ, *C. difficile*) как возможную причину отсутствия ответа на лечение. Оптимальным считается исследование кала на токсины *C. difficile* А и В методом ПЦР или иммуноферментного анализа, а также определение ЦМВ методом ПЦР в крови и в биоптате слизистой оболочки кишки (взятом при ректо- или сигмоидоскопии) [187; 206]. Следует помнить, что качественная ПЦР крови не позволяет дифференцировать активную и латентную инфекцию. Более информативным методом признана количественная ПЦР, при этом вирусная нагрузка более 1000 копий ЦМВ на 100 000 лейкоцитов свидетельствует о клинически значимой инфекции. Целесообразно сочетать эту методику с ПЦР биоптатов кишки – одним из самых надежных методов верификации ЦМВ инфекции, который в случае использования количественной диагностики позволяет также определить количество копий вируса (то есть разделить латентную инфекцию и клинически значимую, активную ЦМВ инфекцию). В единственной опубликованной работе относительно клинически значимого количества копий ЦМВ в биоптате кишки показано, что вирусная нагрузка более 250 копий свидетельствует о ЦМВ колите и может быть предиктором резистентного ЯК.

Рассматривается возможность использования внутривенных инфузий метилпреднизолона и гидрокортизона (т.н. «пульс-терапия»). Болюсное введение ГКГ не имеет преимуществ перед постоянным введением, однако деление суточной дозы стероидов на несколько инфузий (до четырех) считается более эффективным [116]. При клиническом ответе через 7 дней

показан перевод пациента на прием ГКГ внутрь: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю. Мы придерживаемся следующей схемы снижения ГКГ: 5 мг преднизолона (4 мг метилпреднизолона) 1 раз в неделю, реже – 2,5 мг преднизолона (2 мг метилпреднизолона) 1 раз в 4–5 дней до полной отмены.

С момента начала внутривенной терапии ГКГ ежедневно оцениваются клиническая картина заболевания (частота стула, количество крови в нем, несколько раз в день измеряется температура тела), лабораторные показатели системного воспаления (СРБ), при необходимости – обзорный снимок брюшной полости. В отсутствие эффекта от внутривенных ГКГ на 3-и сутки (европейские рекомендации) или 7-е сутки (российские рекомендации) диагностируется гормональная резистентность.

У пациентов ЯК, которым ранее не назначались тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), возможно рассмотреть две опции терапии второй линии: циклоспорин А вводится внутривенно в дозе 2–4 мг/кг/сутки. Его эффективность у пациентов с ЯК, рефрактерных к внутривенным ГКГ, составляет 82–83% [310]. Она оценивается на 4–7-е сутки от начала лечения, и при клинико-лабораторном улучшении пациент переводится на прием препарата внутрь в дозе 2–4 мг/кг/сутки. Дополнительно назначается азатиоприн в дозе 2–2,5 мг/кг/сутки или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг на фоне терапевтической дозы стероидов с постепенной отменой последних в течение 12 недель. Циклоспорин А следует принимать внутрь до достижения терапевтической концентрации азатиоприна (в среднем в течение 3 месяцев) с последующей отменой препарата. Дальнейшая поддерживающая терапия азатиоприном в дозе 2 мг/кг проводится в течение не менее 2 лет. К сожалению, узкий терапевтический спектр препарата, высокая частота побочных эффектов, необходимость контролировать его концентрацию в крови ограничивает применение циклоспорина в рамках поддерживающей терапии; инфликсимаб назначается внутривенно в дозе

5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0-, 2- и 6-й неделе. Эффективность препарата при ЯК, резистентном к внутривенным стероидам, достигает 85% и также оценивается на 4–7-е сутки. При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель (в дозе 5 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (в дозе 2–2,5 мг/кг) или 6-меркаптопурином (в дозе 1,5 мг/кг). Если нет ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином А, следует обсудить с колопроктологом необходимость хирургического лечения (колэктомия, колпроктэктомия) [307].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Проанализировано 742 случая ЯК. Для дальнейшего проспективного исследования отобраны случаи осложненного и резистентного колита. Больные были ознакомлены с дизайном, целью, задачами, длительностью исследования и добровольно подписали информированное согласие на участие в данном проекте. Обследуемые находились на обследовании, лечении и продолжительном наблюдении в колопроктологическом центре Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО).

Характеристика обследованных больных резистентным ЯК и здоровых представлена в таблице 2.1. Группы больных были статистически гомогенными по возрасту. К тому же, группы больных статистически не различались и от группы здоровых лиц (контроля). Среди больных имело место незначительное преобладание женщин. Средняя продолжительность ЯК не превышала 2-х лет. По разным причинам, в некоторых случаях диагноз ЯК был установлен с пролонгацией (поздние сроки обращения, неверная первоначальная диагностика, лечение от других воспалительных и не воспалительных заболеваний толстого кишечника). Средние сроки резистентности составили 7 месяцев.

У 65% пациентов всех групп имело место среднетяжелое течение ЯК и только у 35% – легкое.

Следует отметить, что медикаментозную резистентность имела только часть пациентов в каждой из групп.

Таблица 2.1

Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Группы больных					Здоровые (n=30)
	1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)	
Средний возраст больных/здоровых, (M±m, годы)	37,20±0,51	36,70±0,30	37,10±0,22	37,40±0,41	37,80±0,47	37,60±0,10
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	19/24	19/25	18/27	20/25	20/22	13/17
Возраст в начале ЯК, (M±m, годы)	35,90±0,12	36,00±0,18	36,10±0,21	35,80±0,13	35,10±0,15	
Тяжесть ЯК (абс. (%)):						
- легкая	15 (34,9%)	16 (36,4%)	16 (35,6%)	17 (37,8%)	15 (33,3%)	
- средней степени	28 (65,1%)	28 (63,6%)	29 (65,9%)	29 (64,4%)	27 (60,0%)	
Продолжительность резистентности до включения в проект, (M±m, мес.)	6,9±0,03	7,0±0,06	6,7±0,07	6,6±0,10	6,8±0,08	
Медикаментозная резистентность (абс. (%)):						
- системные ГКГ	1 (2,3%)	-	-	-	-	
- топические ГКГ	3 (6,9%)	2 (4,5%)	4 (8,9%)	3 (6,7%)	3 (6,7%)	
- производные 5-аминосалициловой кислоты	10 (23,3%)	11 (25,0%)	11 (25,0%)	10 (22,2%)	12 (26,7%)	
- ингибитор фактора некроза опухоли альфа	-	-	1 (2,3%)	-	1 (2,2%)	
- иммунодепрессанты	1 (2,3%)	1 (2,3%)	-	1 (2,2%)	-	
Немедикаментозная резистентность (абс. (%))	28 (65,1%)	30 (68,2%)	29 (65,9%)	31 (68,9%)	29 (64,4%)	
Медикаментозная (абс. (%)):						
- монорезистентность	11 (25,6%)	11 (25,0%)	12 (26,7%)	10 (22,2%)	13 (28,9%)	
- бирезистентность	4 (9,3%)	3 (6,8%)	4 (8,9%)	4 (8,9%)	3 (6,7%)	

Среди базисных классов противоязвенного лечения, резистентность чаще была присуща производным 5-АСК (до 25% всех случаев). На втором месте по частоте следовали топические ГКГ, на третьем – иммунодепрессанты и системные ГКГ. У 25% больных каждой из групп имела место монорезистентность, т.е. нечувствительность только к одному классу базисной терапии и у 9% – к двум препаратам. Резистентность к лечению такой категории больных обусловлена множеством разнообразных факторов, в том числе и медикаментозной устойчивостью к базисным патогенетическим фармакологическим классам. Медикаментозная резистентность у больных ЯК является существенным фактором, значительно отягощающим течение заболевания, увеличивающим частоту осложнений, способствующим повышению частоты хирургических вмешательств и в целом ухудшающим прогноз [3; 10; 11; 309]. Нередко она приводит к кардинальному пересмотру лечебной стратегии.

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, 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.

Критерии исключения/не включения: возраст до 18 и старше 80 лет; «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита; тотальное/субтотальное поражение толстого кишечника; ЯК, осложненный раком толстой кишки; болезнь Крона; острые осложнения ЯК, требующие немедленной хирургической помощи; тяжелая постгеморрагическая анемия; терминальные (финальные) стадии болезни.

В последнее время в литературе сформировалось устойчивое мнение, что эти муцины могут выступать в качестве регуляторов дифференцировки и пролиферации путем взаимодействия лигандрецепторов с морфогенетическим сигналом трансдукции и последующим формированием опухолей, что позволяет использовать исследование этих молекулярных форм муцинов для оценки потенциала опухоли, риска ее развития или прогноза ее клинического течения [92; 138; 154; 186]. В толстой кишке процесс трансформации зоны дисплазии связан с появлением, отсутствующего в норме, mUC 5 AC [230]. При развитии дисплазии, а в последующем и неоплазии, уровень mUC 5 AC в клетках слизистой толстого кишечника существенно возрастает. Кишечная метаплазия характеризуется наличием бокаловидных клеток, отличающихся высокой активностью (в несколько раз) mUC 5 AC [242]. В этой связи 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 секреторному муцину 5 типа (mUC 5 AC) [284]. Дополнительно гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали их в условиях светоптической микроскопии и изучали пролиферативную активность клеток. При изучении патологических форм слизистой толстой кишки, таких как гиперпластический полип, тубулярная аденома низкой и высокой степени дисплазии, колоректальная аденокарцинома, установлено, что первый тип характеризуется присутствием в составе секрета цилиндрических эпителиоцитов и бокаловидных клеток нейтральных муцинов и сиаломуцинов. Развитие кишечной метаплазии сопровождается изменениями иммунофенотипа новообразований, что является характерным признаком ранних стадий неопластических процессов толстой кишки. Риск малигнизации определяли при 60-100% имуноокрашивания mUC 5 AC и наличии высокого индекса пролиферативной активности в эпителии слизистой оболочки толстой кишки [285; 346]. Таких пациентов относили к категории высокого риска трансформации ЖК в рак. При низком риске интраэпителиальной неоплазии частота имуноокрашивания mUC 5 AC и индекс

пролиферативной активности колебался от 20 до 59% [303]. У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции mUC 5 AC и/или наличии гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли «расширенный» оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Дизайн исследования и рандомизация в группы наблюдения.

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 ГКТ, 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. Алгоритм проведения ИНБГТ пациентам 5-ой группы был следующим [4; 9; 12; 20]. Перед началом процедуры гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли продолжительность компонентов гипоксического цикла, а именно продолжительность дыхания гипоксической смесью и время дыхания атмосферным воздухом [4; 9; 12; 20]. Так, при задержке дыхания до 10 секунд время одного гипоксического цикла составило 2 минуты, от 10 до 20 секунд - 3 минуты, от 20 до 30 секунд - 4 минуты. В случае задержки дыхания более 30 секунд продолжительность гипоксического цикла составила 5 минут. В дальнейшем выполняли трехступенной гипоксический тест, включающий дыхание в течение 5-ти минут газовой смесью с 16 об% O_2 на первой ступени, затем с 14 об% O_2 - на второй, а при удовлетворительной переносимости – с 12 об% O_2 на третьей ступени.

Между вдыханием газовой смеси с различным содержанием O_2 нормоксический интервал должен составлять не менее 10 минут. Во время проведения острого гипоксического теста анализировали симптомы непереносимости гипоксии: внезапное появление одышки, увеличение частоты дыханий более 24 в минуту, увеличение частоты сердечных сокращений >129 ударов в минуту, существенное снижение/повышение артериального давления в пределах 30 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями до процедуры, появление интенсивного гипергидроза, головокружения или рвоты [21-23; 33; 38]. Появление таких признаков расценивали как непереносимость гипоксии и считали проведение гипокситерапии таким больным противопоказанным, а больного в исследование не включали. При незначительном снижении артериального давления корректировали длительность компонентов гипоксического цикла в сторону уменьшения времени дыхания гипоксической смесью или использовали так называемые «облегченные» сеансы гипокситерапии при 13-15% насыщении кислородом газовой смеси [44; 48; 73; 76]. Длительность компонентов гипоксического цикла корректировали исходя из индивидуальной чувствительности и переносимости гипоксии, показателей сатурации кислорода в капиллярной крови (мониторировали с помощью дигитального пульсоксиметра), частоты пульса и величины артериального давления [21-24].

В период вдыхания гипоксической смеси оксигенация крови колеблется от 85 до 80%, что является должной величиной и показателем оптимальной продолжительности компонентов гипоксического цикла [80; 95; 101; 113-115]. В период нормоксии (дыхание атмосферным воздухом), сатурация вновь возрастает до исходных значений (95-100%) [33; 38; 44].

Лечебные сеансы ИНБГТ больным проводили в циклично-фракционированном режиме [24; 130; 136; 148]. Оптимальный режим гипоксической стимуляции базировался на формуле 5-5-5, где 5 – продолжительность гипоксической экспозиции 5 минут, 5 – пауза нормобарической респирации 5 минут, 5 – количество повторных серий в одном сеансе 5 раз [73; 76; 80]. В случае необходимости, продолжительность

непрерывного дыхания газовой смесью уменьшали до 4-х, 3-х и 2-х минут (в зависимости от результатов пробы Штанге и острого гипоксического теста) [148; 151; 152]. Содержание O_2 во вдыхаемом воздухе снижалось от сеанса к сеансу с 16 до 12 об%. Сеансы ИНБГТ проводили при помощи гипоксикаторов «ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия [85-86].

Для сравнения полученных результатов в исследование включено 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль).

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов.

На I-м этапе (первые 60 дней с момента рандомизации в группы наблюдения) сразу после получения информации о наличии медикаментозной резистентности (данные анамнеза об отсутствии эффективности лечения на предыдущих этапах), 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. Ввиду того, что представителям 1 и 2-ой групп в отличие от 3-5 групп вначале проводили хирургические вмешательства с продолжительным периодом послеоперационной реабилитации, медикаментозное противоязвенное лечение им назначали отсрочено. 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 [340; 343]. Форма введения определялась тяжестью состояния больного, предшествующей эффективностью терапии и вариантом течения язвенно-некротического процесса.

На II-м этапе при позитивном 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.

При возникновении нового/новых эпизодов обострения ЯК анализировали появление вновь возникшей резистентности и определили дальнейшую лечебную тактику (только медикаментозная или медикаментозно-хирургическая), проводили изменение компонентов базисной противоязвенной терапии, корректировали дозы/кратность приема.

Для верификации диагноза, определения морфологического варианта воспаления (деструктивный / пролиферативный) и степени его тяжести, а также для контроля за эффективностью лечения у всех пациентов на каждом этапе исследования выполняли колоноскопию и изучали биопсийный материал слизистой толстой кишки [131]. По результатам эндоскопии оценивали тяжесть колита. 1 степень (минимальная): минимальный отек и гиперемия слизистой, отсутствие сосудистого рисунка, мелкоточечные геморрагии; 2 степень (умеренная): умеренный отек и гиперемия слизистой, диффузная контактная кровоточивость, поверхностные изъязвления; 3 степень (высокая): гной, спонтанные кровотечения, множественные изъязвления, псевдополипы.

Базисная медикаментозная терапия предусматривала при легкой форме дистального варианта ЯК месалазин 1-2 г/сутки ректально в виде свечей или клизм, при среднетяжелой форме - месалазин ректально (2-4 г/сутки. в виде клизм или свечей) или ГКГ перорально или в виде клизм или будесонид. При язвенном проктите - ректальные стероидные свечи. При неэффективности локальной терапии - комбинация 5-АСК (сульфасалазин, месалазин) 2-3 г/сутки. внутрь с ректальным их введением или ГКГ в виде клизм. При тяжелой форме ЯК - ГКГ перорально или парентерально в сочетании с ректальным введением

кортикостероидов (преднизолон - 20-30 мг/сутки или гидрокортизон 125 мг/сутки).

Левосторонний ЯК предусматривал при легкой форме заболевания аminosалицилаты (сульфасалазин 3-4 г/сутки, месалазин 2-3 г/сутки) внутрь и месалазин 2-4 г/сутки ректально [36-37].

При среднетяжелом течении 5-АСК (сульфасалазин 4-6 г/сутки, месалазин – 3-4,8 г/сутки) внутрь и месалазин 2-4 г/сутки ректально или ГКГ (преднизолон 20-30 мг/сутки или гидрокортизон 125-250 мг/сутки) в виде клизм. При отсутствии клинического эффекта системные ГКГ в сочетании с ректальным введением кортикостероидов и месалазина (преднизолон – 20-30 мг/сутки или гидрокортизон – 125-250 мг/сутки, или месалазин – 2-4 г/сутки).

При тяжелой форме больным назначали преднизолон 1-1,5 мг/кг массы тела в сутки в/в и месалазин 2-4 г/сутки ректально или кортикостероиды (преднизолон 20-30 мг/сутки или гидрокортизон 125-250 мг/сутки) в виде клизм.

В качестве альтернативы рассматривались иммунодепрессанты (циклофосфамид 200 мг/сутки или азатиоприн 100 мг/сутки или метотрексат 15 мг/сут.) и ингибиторы опухоленекротического фактора альфа (инфликсимаб однократно в дозе 5 мг/кг веса в виде 2-х часовой инфузии 1 раз в 2 недели или адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели и более) [159].

Показаниями к оперативному лечению были: обоснованное клиническими признаками подозрение на перфорацию кишки; не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки; редкие случаи профузного кишечного кровотечения; отсутствие эффекта адекватного консервативного лечения: гормональная резистентность и гормональная зависимость; неэффективность либо выраженные побочные эффекты при приеме иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат); развитие осложнений гормональной терапии (остеопороз, стероидный диабет, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения); развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника; рак на фоне хронического воспалительного процесса.

На всех этапах наблюдения проводилась координация врача и пациентов на визитах, по телефону, электронной почте с корректировкой дозировок и кратности использования препаратов, а также выявления резистентности, осложнений и пр.

Оценку состояния больных и эффективности лечебных мероприятий проводили на основе следующих клинико-инструментальных критериев: частота стула, объем каловых масс, частота сердечных сокращений, температура тела, наличие болевого синдрома, показатели гемоглобина, лейкоцитов, альбумина, динамика массы тела, расширение ободочной кишки по данным обзорной рентгенографии, визуальной картины прямой кишки при ректоскопии.

2.2. Методы исследования

Для оценки тяжести атаки язвенного колита использовали клинические критерии Truelove и Witts (1955 г.) и индекс Мейо (табл. 2.2 и 2.3), а для оценивания тяжести эндоскопической картины методику Schroeder (табл. 2.4) [271].

Таблица 2.2

Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

Таблица 2.3

Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	на 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Примечание. Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Таблица 2.4

Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии)	Спонтанная ранимость, изъязвления

Дисбактериоз кишечника классифицировали по 4-х степенной градации [42]. К 1-ой степени относили только в снижении бифидо, лакто-, а также полноценных кишечных палочек – до 80% общего количества. Остальные параметры соответствовали или приближались к эубиозу. Вторая степень характеризовалась более выраженным дефицитом бифидобактерий и/или лактобацилл или снижением их кислотообразующей активности, дисбалансом количества/качества кишечных палочек с транзитным размножением плазмокоагулирующих стафилококков. Третья степень характеризовалась агрессией аэробной микрофлоры в виде размножения золотистого стафилококка и протей, гемолитического энтерококка, энтеробактера или клебсиеллы. Четвертая степень дисбиоза характеризовалась изменением/извращением соотношения кишечного биоценоза с вегетированием энтеропатогенных серотипов кишечной палочки и клостридий.

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

Материалом для исследования на дисбиоз кишечника служили испражнения, взятые из последней порции кишечного содержимого, полученного утром в день исследования. Посев производился на стандартные среды в аэробных и анаэробных условиях. Анализ характера роста микроорганизмов на селективных средах позволил провести идентификацию основных представителей флоры (бактероиды, фузобактерии, лактобактерии, бифидобактерии, эубактерии, пептострептококки и др.) до рода. Их видовую идентификацию проводили по биохимическим признакам.

Диагноз дисбиоза кишечника основывался на результатах изучения клинической симптоматики и данных бактериограммы кала с определением количества КОЕ в 1 г фекалий. С учетом характера изменений в составе кишечной микрофлоры выделяли четыре степени дисбиоза.

Показатели СРБ получали при помощи набора фирмы «DAI» (США) путем проведения твердофазового иммуносорбентного анализа [183].

Скорость оседания эритроцитов исследовали по методике Вестергрена.

При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование.

Для диагностики скрытых кровотечений осуществлялось исследование кала с использованием реакции Грегерсена с предварительной отменой мясных продуктов, железосодержащих препаратов, аскорбиновой и ацетилсалициловой кислоты как минимум в течение 5-ти дней.

Изучено 115 гистологических препаратов (75 биопсийных и 40 операционных) с использованием окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимическими методиками. Обзорное морфологическое исследование выполняли во всех случаях гематоксилином и эозином. Гистохимическую PAS реакцию проводили для визуализации мукополисахаридов (муцинов). Иммуногистохимически исследовали CD68, CD3, CD20, CD4, CD8, CD34, Ki68, как маркера пролиферации, гладкомышечный актин А, MUK – 5 АС. Использовали систему визуализации POLIVIL, на покровных стеклах SUPERFROST. Демонстрация антигена производилась цитратным буфером pH 6.0. Изучались параколические лимфатические узлы и их реакция на воспалительный процесс.

Фиксация биоптата слизистой толстой кишки проводилась в 4% растворе нейтрального формалина на одни сутки с последующей заливкой в парафин. Гистохимическую идентификацию муцина проводили в биоптатах, фиксированных в 10% нейтральном забуференном формалине (pH 7,2–7,4) в течение 18–24 часов. Материал биопсий был изучен после окраски срезов с помощью комплекса гистохимических методов, принятых для избирательного выявления муцинов (Pearse, 1969). Для иммуно-гистохимического исследования использованы моноклональные антитела к mUC 5 аС («Vector», клон CLH, 1:75).

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

Эндоскопические исследования осуществляли при помощи ректосигмоидоскопа и фиброколоноскопа фирмы «Олимпус» (Япония). Картина слизистой оболочки при этом оценивалась стандартно по Schroeder. Комплексная оценка тяжести состояния пациентов проводилась с учетом клинических проявлений заболевания, данных эндоскопической активности и индексу Mayo.

Абсолютными и относительными противопоказаниями для проведения эндоскопического исследования считалось нарушение острого мозгового кровообращения, бронхиальная астма в стадии обострения, эпилептический статус или припадки, заболевания пищевода, связанные с риском перфорации (стриктуры, ожог, образования пищевода и др.), гипертонический криз, тяжелое состояние пациента. Перед проведением эндоскопического исследования у каждого больного выявлен риск вероятных осложнений и произведен осмотр со сбором анамнеза заболевания и сопутствующей патологией органов и систем.

Ирригографию выполняли на рентгеновском аппарате «Philips duo diagnost» (Голландия), УЗИ органов брюшной полости – на аппарате «Aloka» (Япония).

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 BUNLMANN (Швейцария) на приборе Humanrider (Германия) [276; 317]. Образцы кала для определения уровня ФК были собраны в те же дни, в которые у пациентов определялись уровни СРБ, показатели лейкоцитов крови и СОЭ.

Исследование сывороточных концентраций цитокинов (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 эндотелина 1 (ЭТ1), тромбксана А2 (ТхА2), простагландина I2 (Pgl2), гуанилатмонофосфата (GMP) и оксида азота (NO). Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия).

Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ–56» (Россия). Наличие стероидной устойчивости считали при отсутствии эффекта лечения на 7-е сутки [135; 141]. В этой ситуации использовали инфликсимаб, который обычно эффективен у 85% больных. При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводилась каждые 8 недель (в дозе 5 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (в дозе 2-2,5 мг/кг) или 6-меркаптопурином (в дозе 1,5 мг/кг). При отсутствии эффекта от 2-ой инфузии инфликсимаба, обсуждалась целесообразность выполнения колэктомии или колпроктэктомии.

Для определения содержания в крови лимфоцитов, их субклассов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), индекса активации нейтрофилов (ИАН), теста с нитросиним тетразолом (НСТ-тест), 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).

Фагоцитарное число - среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови. ФЧ 30 и ФЧ 90 – количество фагоцитированных

микробов после 30 и 90 минутной инкубации. В стерильную пробирку с заранее внесенным раствором 0,6 мл гепарина в разведении 1:10, добавляли 10 мл крови из кубитальной вены. Кровь тщательно перемешивали и центрифугировали на протяжении 10 минут при скорости движения центрифуги 1000 об/минуту. Плазму вместе со слоем лейкоцитов осторожно эвакуировали пипеткой и помещали в чистую центрифужную пробирку с добавленными 5-6 мл среды 199. Лейкоциты отмывали центрифугированием в течение 10 минут при скорости 1000 об/минуту. Надосадочную жидкость удаляли, а находящиеся в осадке лейкоциты ресуспендировали в среде 199 дважды, каждый раз повторяя процедуру «мягкого» центрифугирования. Затем пипеткой отбирали надосадочную жидкость и часть клеточной взвеси, оставив в центрифужной пробирке 0,2 мл клеточной взвеси в среде 199. С косога агара с суточной культурой стафилококка стерильным изотоническим раствором натрия хлорида смывали колонии микробов. Используя стандарт оптической мутности, разводили микробную взвесь до концентрации 1 млрд. микробных клеток в 1 мл; 0,3 мл этой взвеси вносили в пробирку, содержащую 0,2 мл лейкоцитов в среде 199, и добавляли 0,15 мл свежих донорских сывороток АВ(IV) группы. После перемешивания помещали в термостат на 30 минут при 37 °С, а затем в пробирку добавляли 5 мл прогретого до 37 °С изотонического раствора натрия хлорида, встряхивали и повторно центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 1500 об/минуту. По окончании центрифугирования надосадочную жидкость удаляли и делают мазки. Остатки снова помещали в термостат при 37 °С для продолжения инкубации еще в течение 90 мин. После высыхания мазки фиксировали в течение 10 минут в абсолютном метиловом спирте и красили по Романовскому-Гимзе азур-эозином.

Индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) - коэффициент фагоцитарного числа, характеризует переваривающую способность фагоцитов.

По степени активности все нейтрофилы разбивали на 4 группы: 0 – клетки с единичными гранулами или без них, 1 – клетки с образованиями,

суммарный диаметр которых суммарно не превышает $1/3$ ядра, 2 – клетки с образованиями, суммарный диаметр которых больше $1/3$ площади ядра, но не больше целого ядра, 3 - нейтрофилы с отложениями диформаза, которые превышают размеры ядра. Для определения ИАН использовали формулу:

$$\text{ИАН} = A \times 0 + B \times 1 + C \times 2 + D \times 3 / 100,$$

где А- число нейтрофилов в 0-й группе, В – в 1-ой группе, С - во 2-й, Д - в 3-ей.

Иммуноглобулины в сыворотке крови изучали по G. Mancini.

Для определения поверхностных антигенов типа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, суспензию мононуклеаров наносили на предметное стекло. Высушенные не фиксированные мазки, завернутые в фольгу, сохраняли при $(-20) - (-70)^{\circ} \text{C}$ на протяжении 3-6 месяцев. Извлеченные из холодильника препараты доводили до комнатной температуры, разворачивали фольгу и опускали в забуферный физиологический раствор на 15-20 с. Излишки жидкости со стекла удаляли колебаниями. На тыльной поверхности стекла помечали зону нанесения антител. По краям зоны жидкость тщательно устраняли фильтровальной бумагой или электроотсосом. Наносили 10-20 мкл антител в рабочем разведении, инкубировали на льду во влажной камере 45-60 минут. Капли струшивали, смывали потоком забуференного физиологического раствора из пастеровской пипетки, направленной выше зоны нанесения антител на протяжении 5-10 сек, промывали в 3-х сменах забуференного физиологического раствора по 5 минут. Жидкость с тыльной стороны стекла и по краям зоны нанесения антител убирали и наносили меченные FITCом антивидовые антитела в рабочем разведении на 45-60 минут. После трехкратного отмывания в забуференном физиологическом растворе на стекло наносили 50% раствор глицерина и 4% формальдегида. Подсчет результатов осуществляли при помощи люминесцентного микроскопа со светофильтрами. Меченные клетки считали по зеленой флюоресценции клеточной поверхности диффузного или очагового

характера. Подсчет проводили относительно 200 клеток с контролем при использовании фазово-контрастной микроскопии по количеству клеток с цитоплазматической мембраной, которая светится более, чем на 1/3 периметра или с гранулированным свечением мембраны или клеток, которые создали «шапочки».

Стандартными методами определения IgM ревматоидного фактора (РФ) служили реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалер-Розе), иммунонефелометрия и ИФА (А). В качестве скринингового теста использовали полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок (С). Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунонефелометрия, ИФА). Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низко положительные (А).

Для выполнения иммунофлюоресценции в качестве субстрата применяли монослой фиксированных и пермобилизированных клеток-мишеней, нанесенных на стеклянные пластинки. Слайды инкубировали с сывороткой больных. При наличии соответствующих антител в тестируемой сыворотке происходило взаимодействие антиген-антитело. После первой инкубации клетки промывали, чтобы избавиться от не связавшихся антител, и вторично инкубировали с моноклональными антителами IgG человека, меченными FITC (флуоресцин изотиоцианат). Оценку результатов производили с помощью микроскопии в люминесцентном режиме при увеличении в 400 раз. Для определения типа свечения и спектра аутоантител использовали соответствующие контрольные сыворотки и стандарты, содержащие определенные антитела (рис. 2.2 и 2.3).

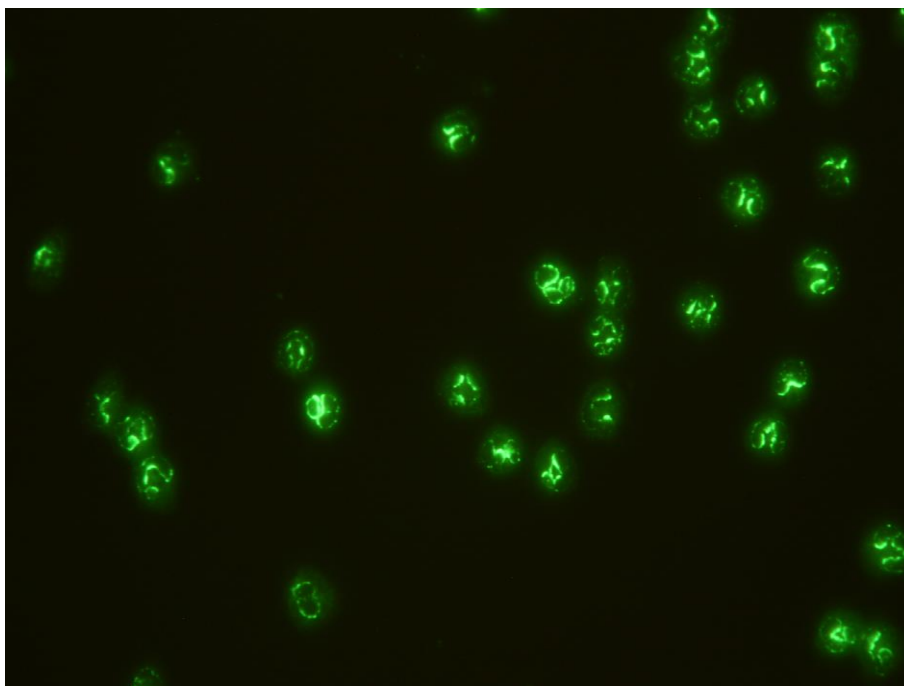


Рис. 2.2. Точечное свечение ANA.

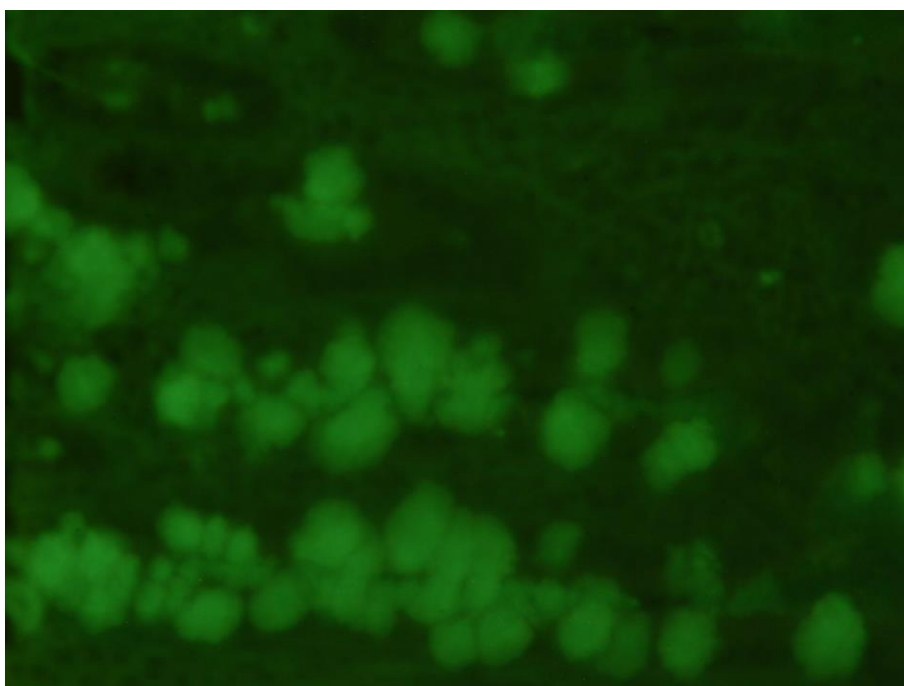


Рис. 2.3. Диффузное свечение ANA.

Диагностически значимыми титрами антинуклеарных антител (ANA) считали 1:80 и выше [75]. Такие показатели расценивали как проявление аутоиммунных реакций. Титры ANA, полученные при разведении тестируемой сыворотки, оцениваются следующим образом: 1:40–1:80 -

низкие титры; 1:160–1:640 — средние титры; более 1:640 — высокие титры. Различали шесть основных типов иммунофлуоресцентного свечения: 1) гомогенное ядерное свечение; 2) периферическое ядерное; 3) спектральное, или крапчатое ядерное; 4) нуклеолярное; 5) центромерное; 6) цитоплазматическое. Скрининговым методом диагностики титра антинуклеарных антител считали непрямую реакцию иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышины/крысиной печени (почек), либо клеток линии НЕр-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека). Стандартным методом определения антицитруллиновых антител в сыворотке крови является иммунофлюоресцентный анализ. В качестве скринингового теста применяли полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках для измерения в цельной крови.

Оценка фоллатного статуса проводилась на основании определения содержания фолиевой кислоты (витамин В 9) в сыворотке крови при помощи микробиологического теста с использованием микропланшета, покрытого *Lactobacillus rhamnosus*. Оценка проводилась турбидиметрическим методом при длине волны 610-630 нм на микропланшетном фотометре («ID-Vit», США).

При выполнении радиоиммунохимического тестирования использовали коммерческий набор для конкурентного белковосвязывающего анализа “В 12 /Folat-Gombostat II” компании “Micromedic” (США) для одновременного определения фолиевой кислоты и витамина В 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. При величине индекса сферичности $<3,4$ – эритроцит определяли, как сфероцит, а при $>3,9$ – планоцит.

Определение сывороточного содержания ФРФО проводили

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

В случае развития рефрактерности к ГКГ, обусловленной оппортунистической инфекцией, в качестве терапии первой линии ЦМВ инфекции использовали ганцикловир внутривенно в дозе 500 мг в сутки (по 250 мг 2 раза в день) на 7–10 дней, а при его миелотоксичности - фоскарнет. При инфицировании *C. difficile* лечение сразу начинали с ванкомицина с/без внутривенного введения метронидазола (500 мг 3 раза в сутки).

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным опросником SF-36 [18; 35; 107].

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения: «значительное улучшение», «улучшение», «без изменений», «ухудшение».

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0» [54]. Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Множественные сравнения между группами больных, а также между группами больных и здоровых проводили с использованием критерия Крускал-Уоллиса и медианного критерия. Сравнение аналогичных параметров в динамике наблюдения осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. Для равнения качественных показателей определяли величину χ^2 . Силу корреляционных связей оценивали по шкале Чеддока. При абсолютном значении r менее 0,3 сила корреляционной связи считалась очень слабой, при r от 0,3 до 0,5 – слабой, от 0,5 до 0,7 – средней, от 0,7 до 0,9 – высокой (тесной), более 0,9 – очень высокой (очень тесной). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМАХ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Изменения, характерные для ЯК, начинаются в прямой кишке и распространяются проксимально, вовлекая различную длину толстой кишки, вплоть до панколита, обрывающегося у илеоцекальной складки, лишь иногда вовлекая и подвздошную кишку [9].

Кроме дистальной формы колита (проктит и/или проктосигмоидит) и распространенного поражения толстой кишки, выделяют еще редкую (8,7%) третью форму, характеризующуюся воспалением дистальных отделов толстой кишки и слепой кишки.

Редко встречаются другие варианты локализации изменений: левостороннее поражение или вовлечение аппендикса [11; 14].

Макроскопические изменения в кишке варьируют в зависимости от активности процесса, но обычно ограничены слизистой оболочкой. В остром периоде слизистая оболочка влажная и блестящая, с наличием крови и слизи, с многочисленными точечными кровоизлияниями [25].

Язвы могут быть разных размеров и формы — круглые или более неправильной формы, иногда как географическая карта, обычно мелкие, поверхностные, но могут становиться более протяженными, с подрывными краями, образуя мосты слизистой оболочки над изъязвленной поверхностью.

Множественные сливающиеся изъязвления могут вызывать оголение всей стенки толстой кишки. Со стороны серозы встречается полнокровие, часто большее по протяженности, чем язвы.

Последующее заживление язв ведет к образованию приподнятых красноватых сидячих узелков над плоской поверхностью - псевдополипов

(они обычно мелкие и множественные, но могут быть и нитевидной формы) или длинных множественных полипов.

Псевдополипы часто встречаются в сигмовидной и нисходящей кишке, редко - в прямой, где преобладает повреждение слизистой. В дальнейшем может появиться фиброзированное рубцевание (сужение) и укорочение толстой кишки [27].

Во время ремиссии слизистая оболочка становится нормальной. При тяжелых активных формах толстая кишка или ее сегмент расширяться - токсический мегаколон, воспаление проникает в подслизистый слой, стенка истончается и нередко происходит ее перфорация [29].

При ЯК все многообразие микроскопических изменений, обнаруживаемых при гистологическом изучении препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, при гистохимическом выявлении нейтрального муцина с помощью PAS-реакции, а также при иммуногистохимическом исследовании, можно сгруппировать в 3 категории: изменения, позволяющие обосновать диагноз ЯК; критерии обострения и степени его тяжести; признаки хронического течения процесса.

К первой группе изменений относятся классические микроскопические признаки: клеточная инфильтрация собственной пластинки, диффузно, простираясь и в глубокую часть слизистой оболочки (рис. 3.1).

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

Рассеянные в собственной пластинке лимфоциты представлены в основном Т-клетками, но Т-лимфоциты могут локализоваться и межэпителиально (рис. 3.2).



Рис. 3.1. Умеренная до выраженной лимфогистиоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, нарушение архитектоники крипт в слизистой оболочке. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

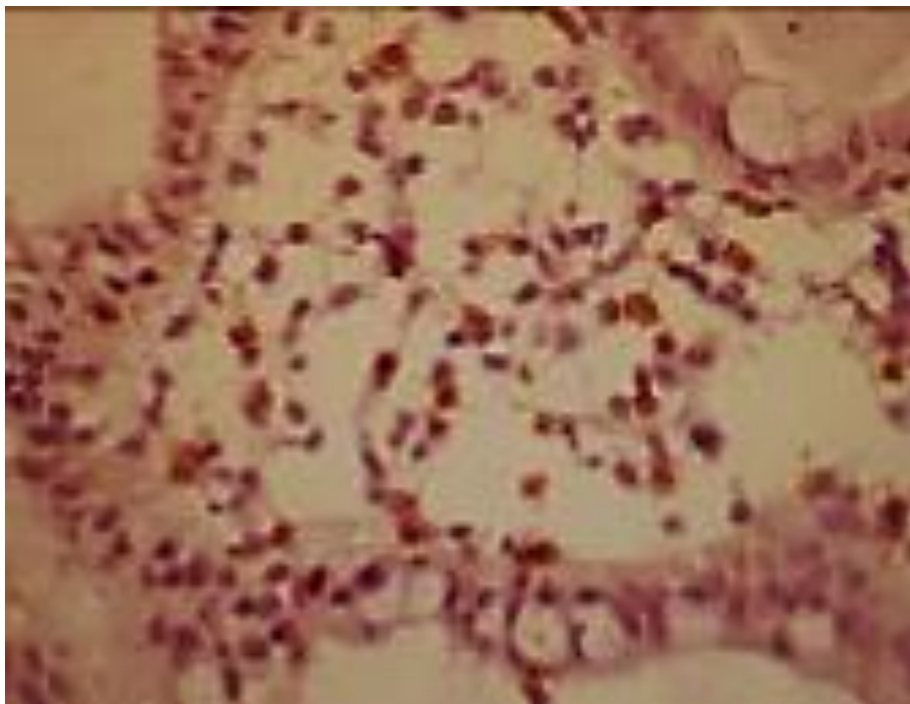


Рис. 3.2. Т-лимфоциты в собственной пластинке и межэпителиально. CD3. Ув. 400.

В-лимфоциты сосредоточены в лимфоидных фолликулах (рис. 3.3), но нередко и диффузно вокруг лимфоидных скоплений (рис. 3.4).

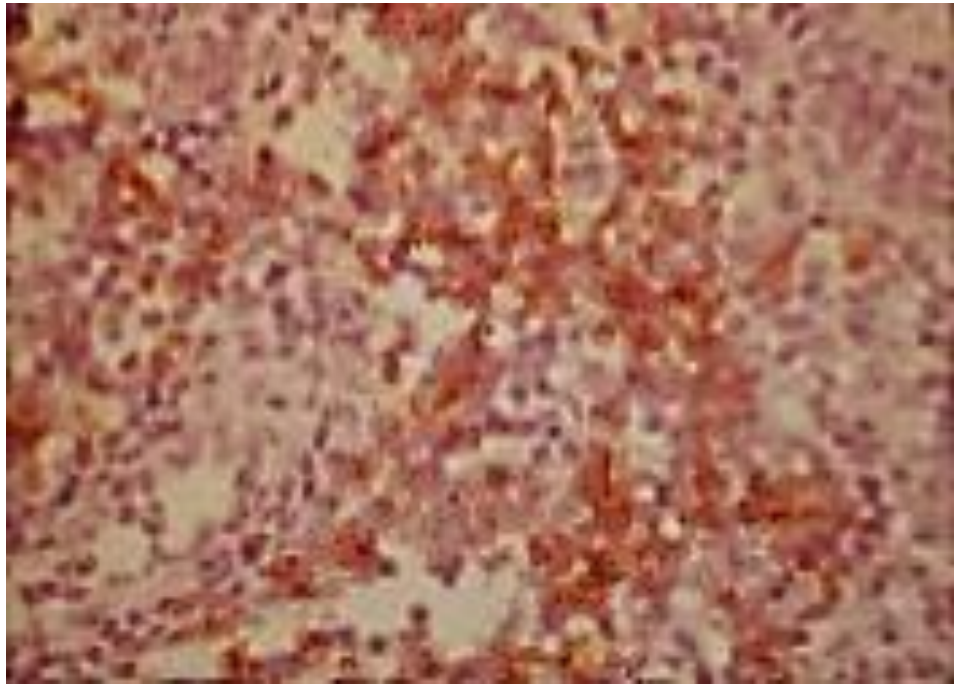


Рис. 3.3. В лимфоциты в лимфоидном фолликуле. Ув. 400.

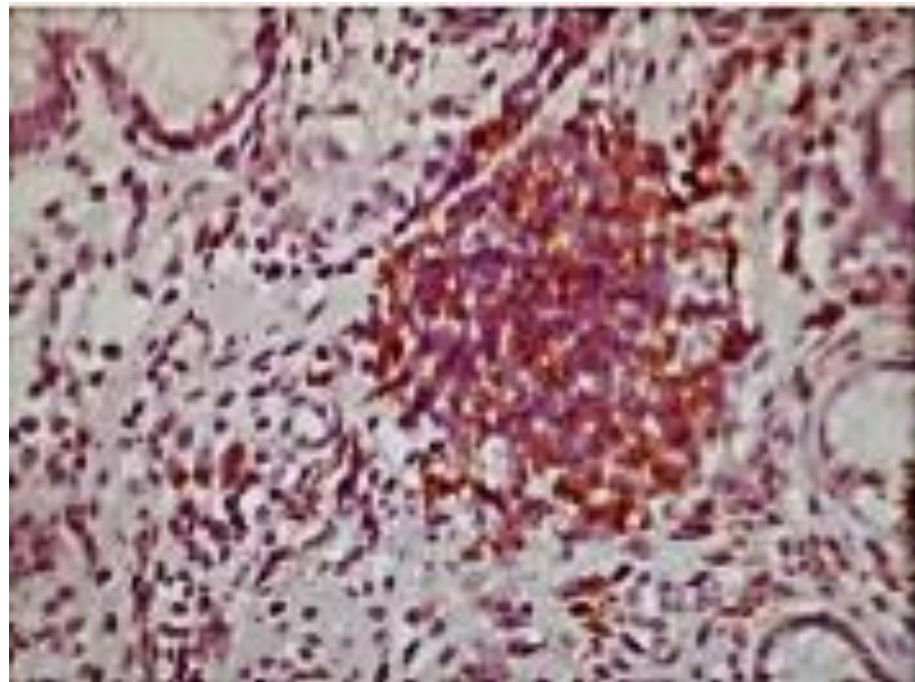


Рис. 3.4. В лимфоциты в мелком лимфоидном скоплении и рассеянные в собственной пластинке вокруг CD20. Ув. 400.

В состав лимфоидных фолликулов, кроме В-лимфоцитов, входило также большое число Т-лимфоцитов (рис. 3.5), а также макрофагов (рис. 3.6).

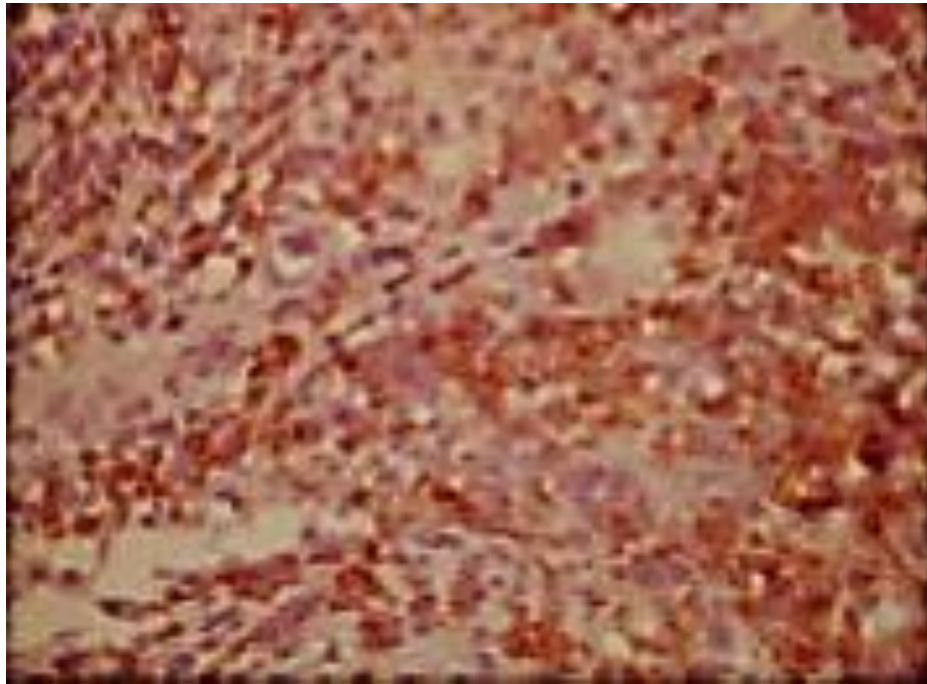


Рис. 3.5. Большое количество Т-лимфоцитов в составе лимфоидного фолликула. Ув. 400.

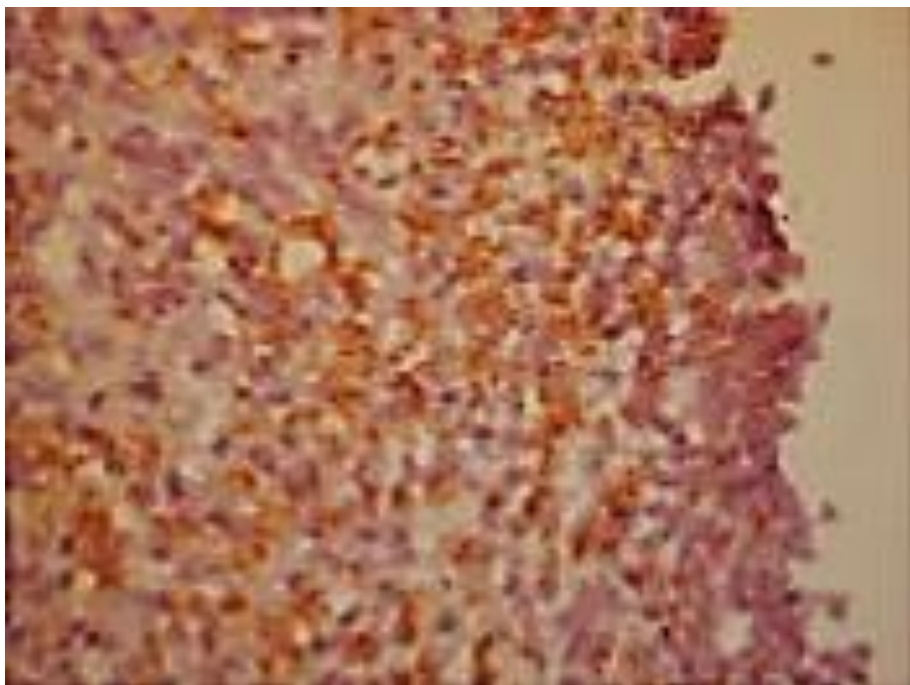


Рис. 3.6. CD65 положительные макрофаги в лимфоидном фолликуле. Ув. 400.

Кроме лимфоидных фолликулов, макрофаги также были рассеяны в инфильтрате (рис. 3.7), часто более густо располагаясь в поверхностном отделе СО, под эпителием (рис. 3.8).

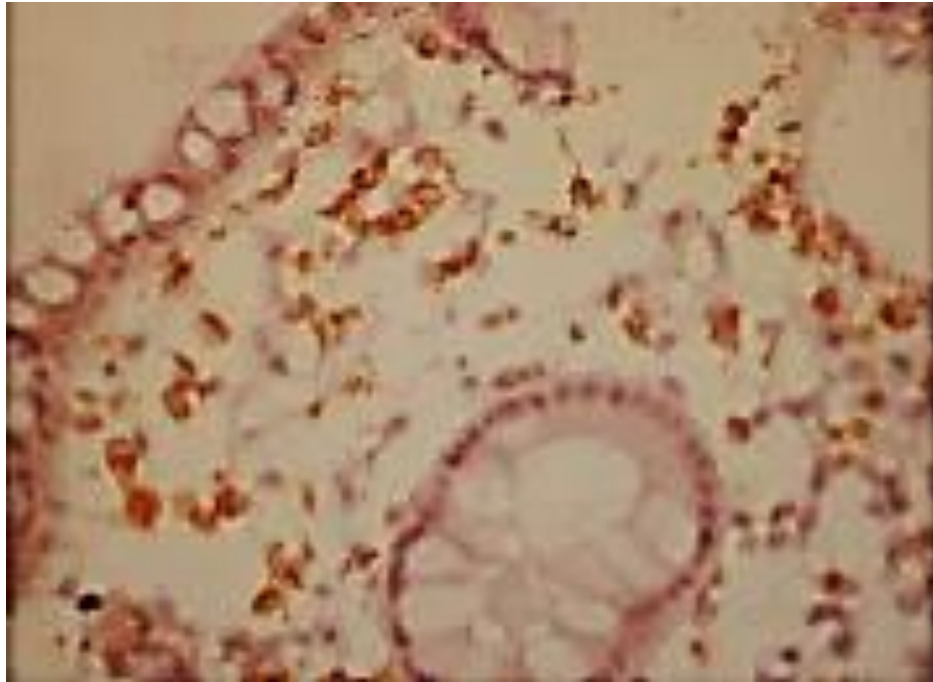


Рис. 3.7. Отдельные группы макрофагов между и вблизи крипт. CD68.

Ув. 400.

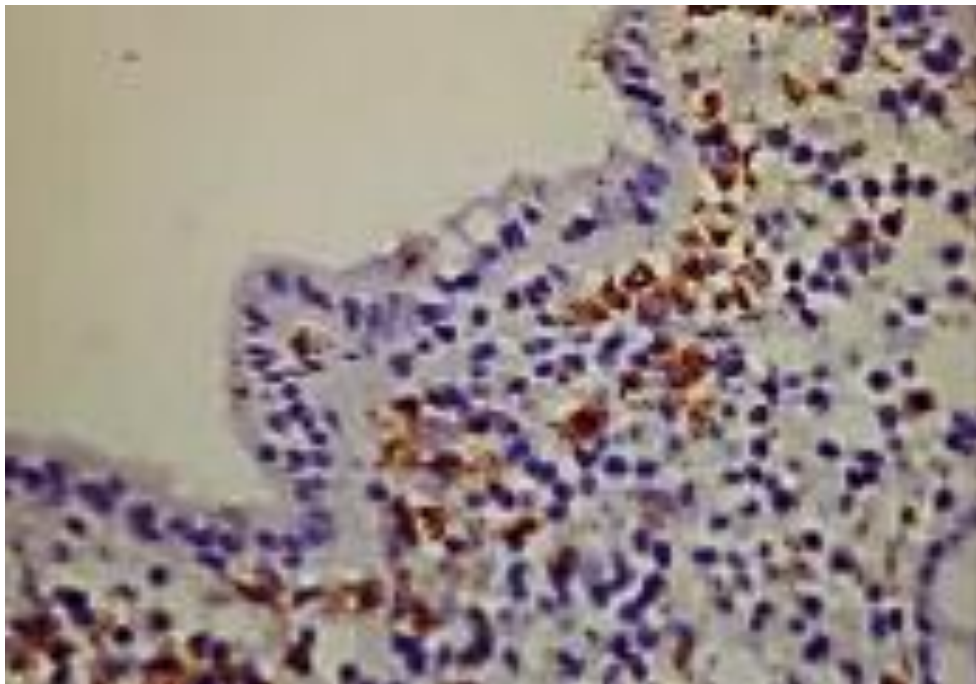


Рис. 3.8. Скопления макрофагов в поверхностном отделе слизистой оболочки под эпителием. CD68. Ув. 400

В состав инфильтрата в собственной пластинке входили и полиморфноядерные лейкоциты нейтрофилы и эозинофилы. Особенно много нейтрофилов обнаруживается в дне язвы, при PAS-реакции в них выявляется гликоген в цитоплазме (рис. 3.9).

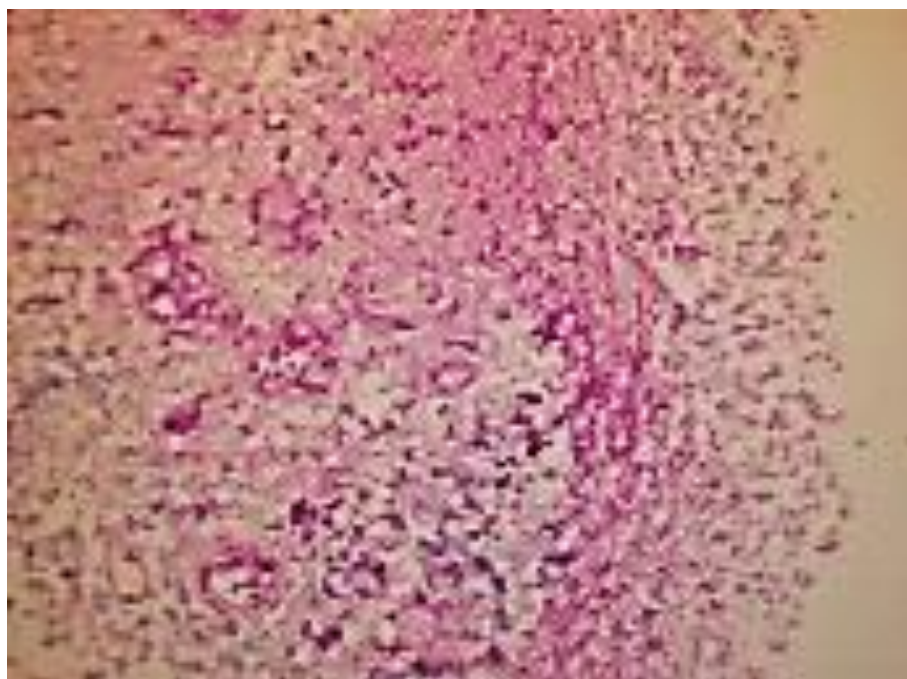


Рис. 3.9. Скопления нейтрофильных лейкоцитов с гликогеном в цитоплазме. PAS-реакция. Ув. 200.

Наличие гликогена в нейтрофилах служит показателем особой остроты процесса. Лейкоциты попадают в кровь из костного мозга с большим количеством гликогена в цитоплазме, в процессе воспаления в тканях происходит «респираторный взрыв» с выделением активных форм кислорода и расходом (окислением) гликогена. Такие лейкоциты без гликогена могут осуществлять другие свои функции (фагоцитоз, внутриклеточный лизис и др.). Следовательно, присутствие гликогена в лейкоцитах служит показателем их способности к образованию активных форм кислорода и воздействия последних на клетки, т.е. высокой остроты, активности воспаления. Клетки воспалительного инфильтрата, кроме локализации в основной пластинке, могут располагаться и межэпителиально, внутри пласта эпителия (рис. 3.10).

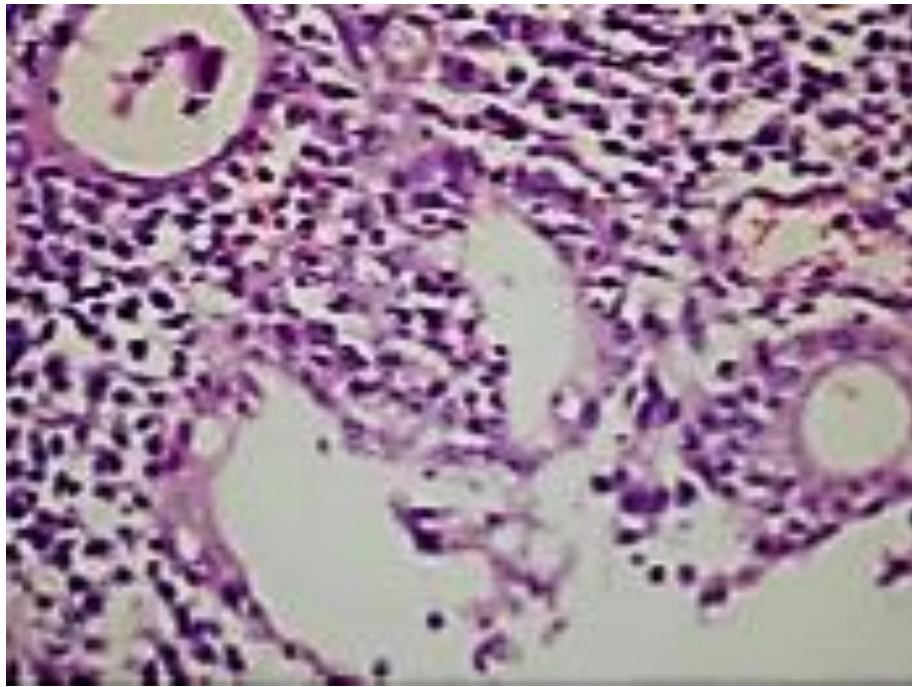


Рис. 3.10. Большое количество межэпителиальных лейкоцитов. Вакуольная дистрофия эпителия крипт, вплоть до баллонной.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400.

При этом обнаруживаются повреждения клеток эпителия, появление вакуолей в их цитоплазме, т.е. вакуольная, вплоть до баллонной дистрофии, гибель и десквамация эпителия с образованием микроэрозий (рис. 3.11).

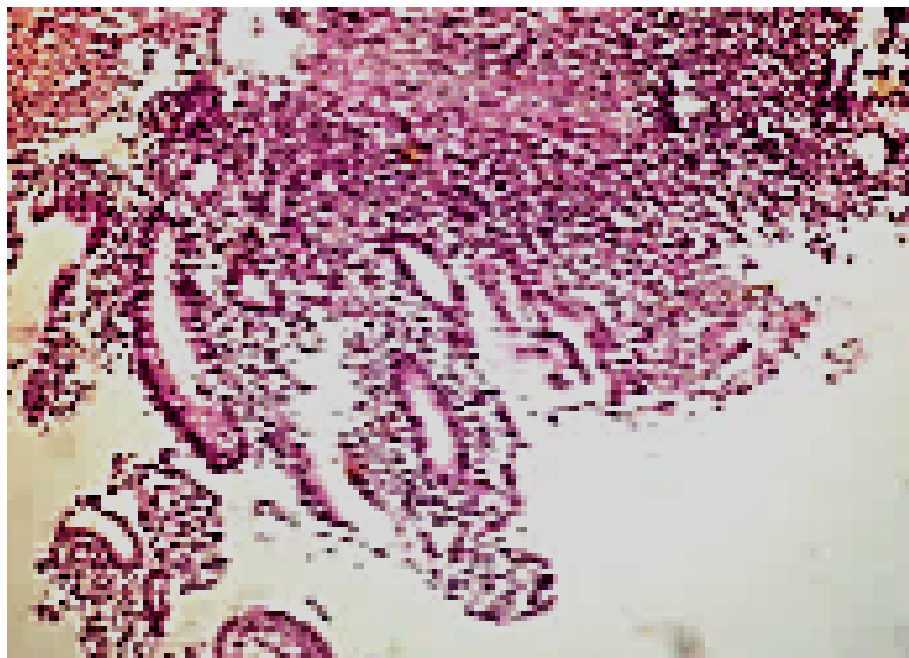


Рис. 3.11. Интенсивный воспалительный инфильтрат. Гибель эпителия с образованием микроэрозий. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 100.

Скопление клеток воспалительного инфильтрата межэпителиально в стенках крипт с последующим выходом их в просвет крипт в результате лейкопедеза или частичной деструкции эпителия ведет к скоплению их в просвете с образованием так называемых крипт-абсцессов (рис. 3.12).

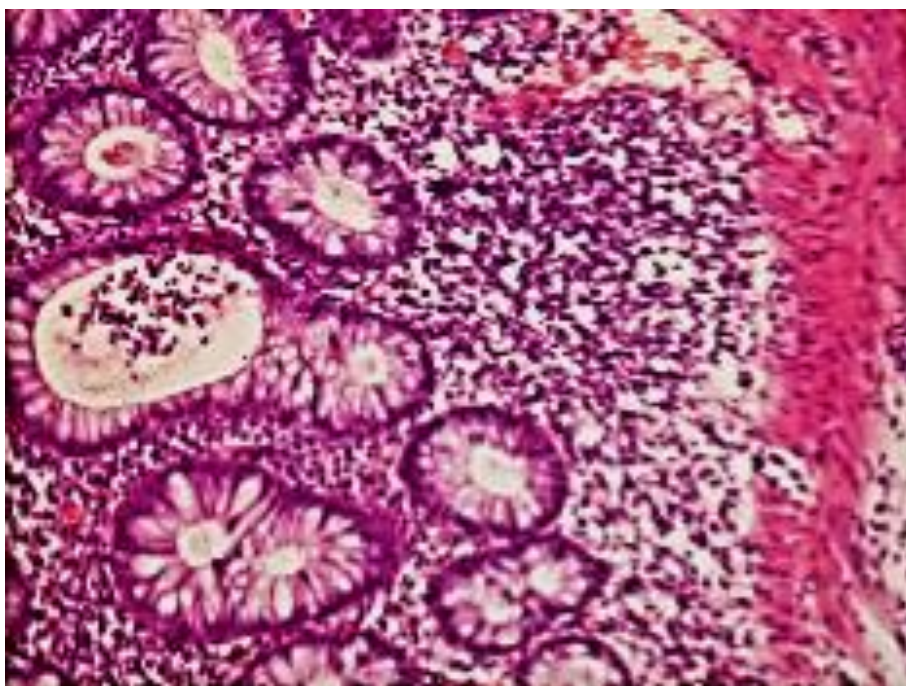


Рис. 3.12. Выраженная диффузная воспалительная реакция в собственной пластинке слизистой оболочки. Скопления клеток в просвете крипты.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200.

Они являются характерным признаком активности колита. Хотя криптит и крипт-абсцессы встречаются, по данным литературы [29; 40], и при инфекционных колитах, и при болезни Крона, и при других колитах, все же они более часты при неспецифическом язвенном колите (41 % против 19 при болезни Крона — К. Geboes). В нашем материале они наблюдались в 40 % случаев. Клеточный состав при этом разнообразный, в просвете крипт скапливаются не только нейтрофилы, но и лимфоциты, и макрофаги (рис. 3.13).

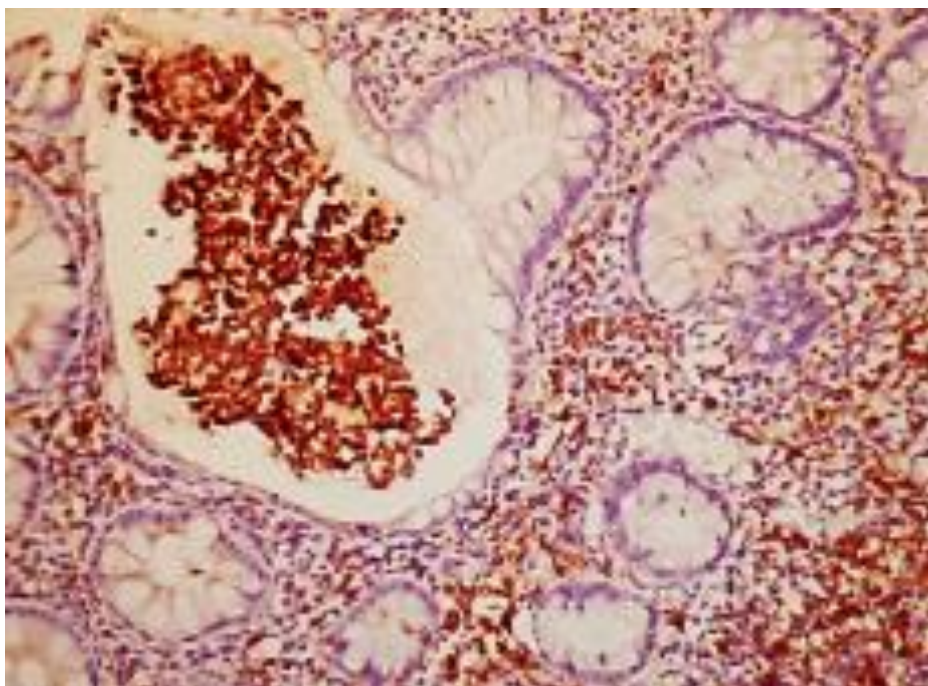


Рис. 3.13. Большое количество CD68 положительных макрофагов в просвете в просвете крипты в составе крипт-абсцесса. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200.

Случайно разбросаны в собственной пластинке фибробласты и слой перикрипталных фибробластов, тесно связанных с эпителиальной базальной мембраной. В последнее время установлено, что они являются миофибробластами, т.е. экспрессируют соединительнотканый маркер виментин и мышечный маркер гладкомышечный альфа-актин (иногда десмин и др.). При хроническом воспалении, заживлении ран, склерозе органов миофибробласты могут появляться в строме, продуцируя экстрацеллюлярный матрикс. Они способны также сокращаться (как мышечные клетки), что способствует стягиванию краев раны, делает рубец более эластичным, т.е. ведет к так называемому ремоделированию органов. В нашем материале встречались сохраненные перикрипталные миофибробласты (рис. 3.14), очаговое отсутствие их (рис. 3.15), а также скопление групп этих клеток в участках склероза (рис. 3.16).

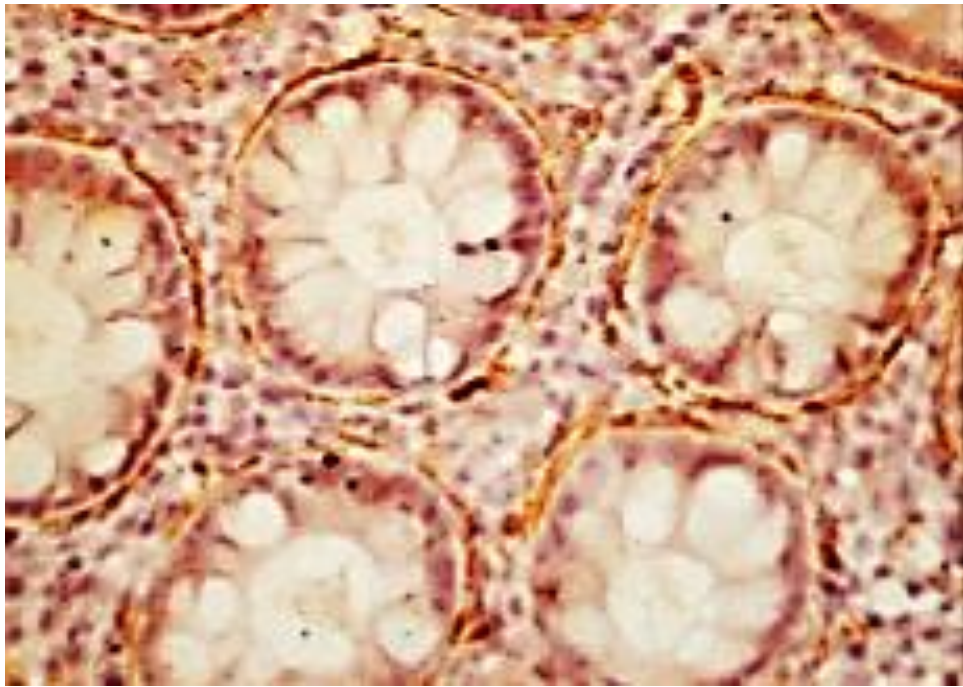


Рис. 3.14. Хорошая сохранность перикрипальных миофибробластов. Экспрессия гладкомышечного альфа-актина. Ув. 400.

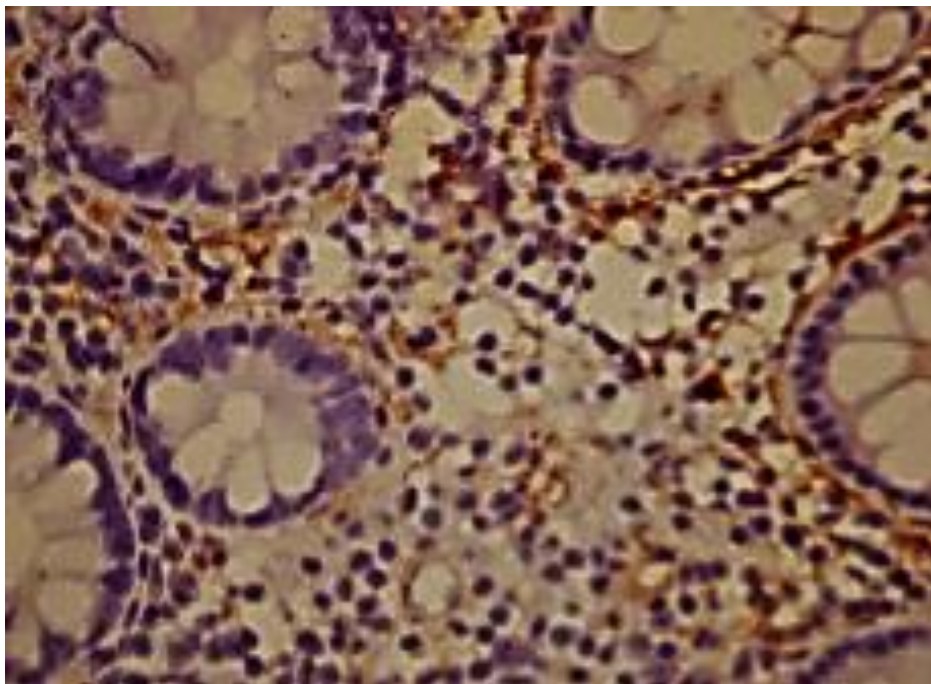


Рис. 3.15. Очаговое отсутствие перикрипальных миофибробластов. Миофибробласты между криптами. Экспрессия гладкомышечного альфа-актина. Ув. 400.

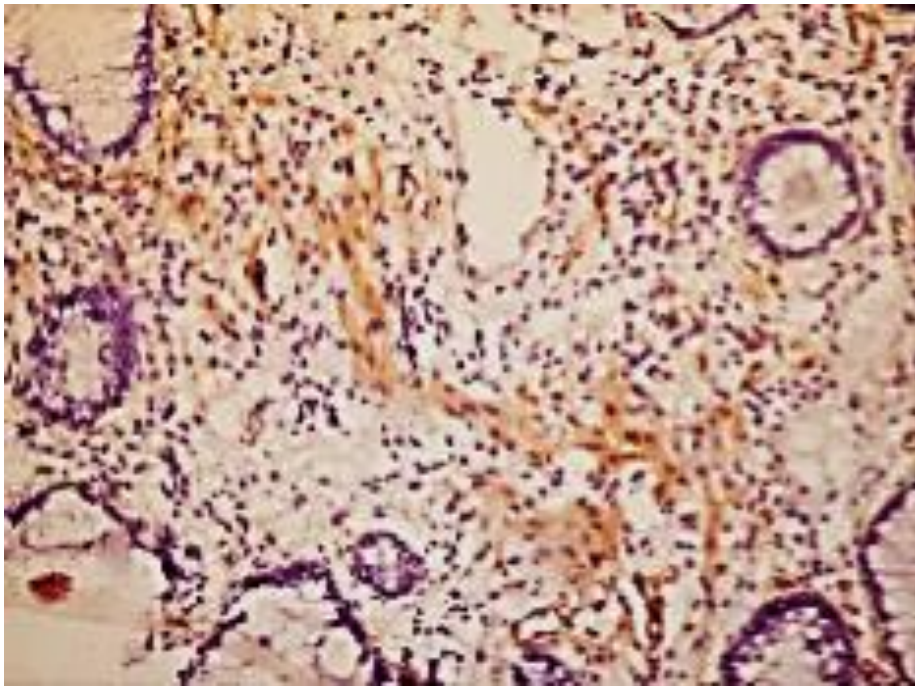


Рис. 3.16. Скопления миофибробластов с образованием их пучков в очаге начального склероза. Экспрессия гладкомышечного альфа-актина. Ув. 200.

В пролиферирующих криптах с многоядерным, многослойным расположением клеток эпителия обнаруживается частичное исчезновение перикрипальных миофибробластов (рис. 3.17).

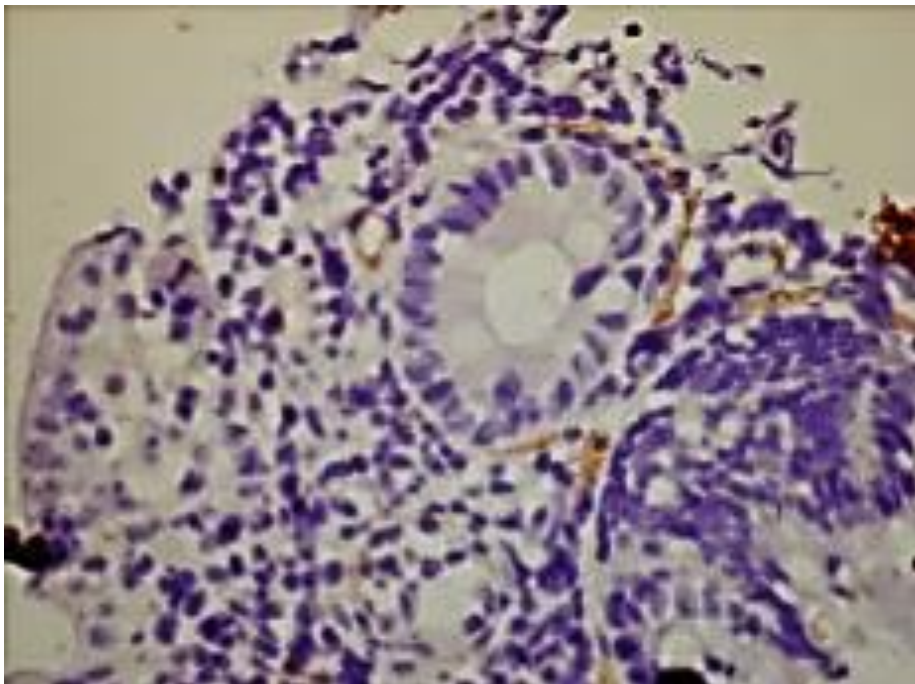


Рис. 3.17. Частичное исчезновения перикрипальных миофибробластов в участке пролиферации эпителия крипт. Экспрессия гладкомышечного альфа-актина. Ув. 200.

Определяется так же полное (рис. 3.18) исчезновение перикрипальных миофибробластов с появлением их в собственной пластинке (рис. 3.19).

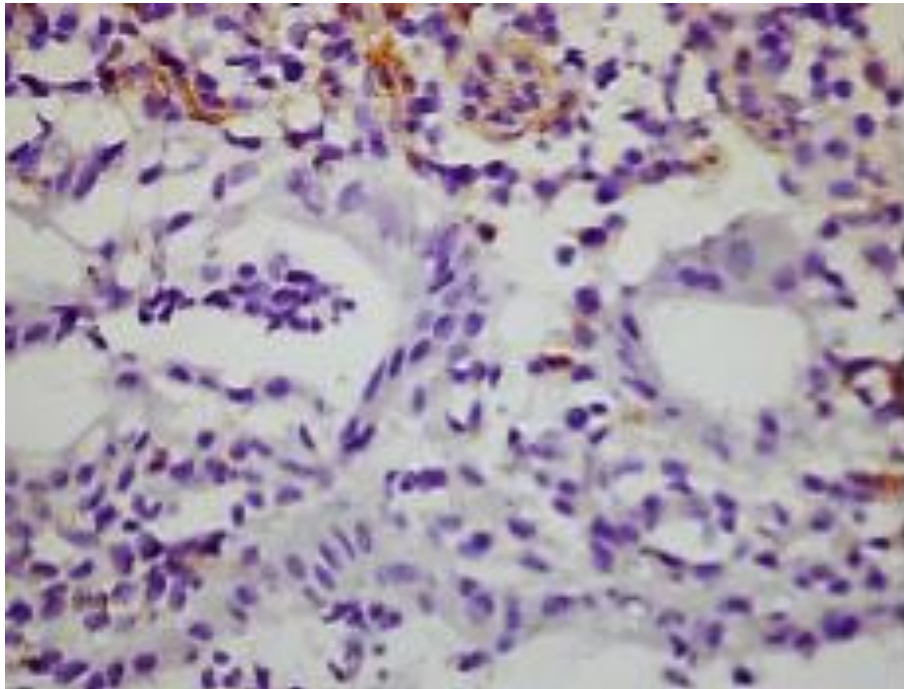


Рис. 3.18. Полное исчезновения перикрипальных миофибробластов в участке пролиферации эпителия крипт с пролиферацией эпителия. Наличие миофибробластов между криптами. Экспрессия гладкомышечного альфа-актина. Ув. 400.

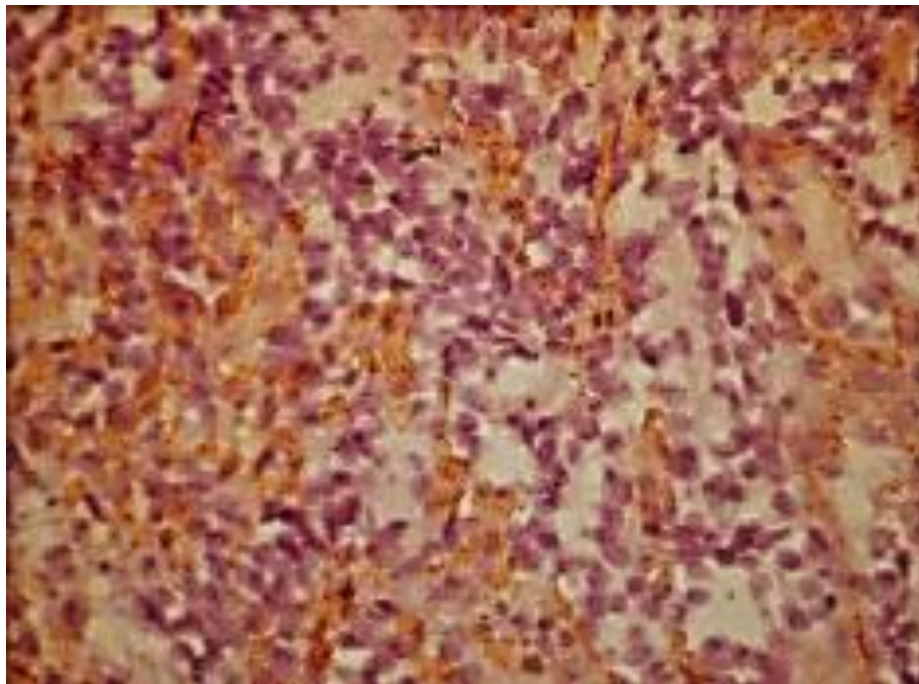


Рис. 3.19. Скопление миофибробластов в очаге склероза. Экспрессия гладкомышечного альфа-актина. Ув. 400.

Такие изменения свидетельствуют о хроническом течении процесса, склерозе слизистой оболочки. В результате гибели эпителия крипт с последующей его пролиферацией и ростом, не направляемым перикрипталными миофибробластами, изменяется архитектура крипт.

В результате гибели эпителия крипт с последующей его пролиферацией и ростом, не направляемым перикрипталными миофибробластами, изменяется архитектура крипт. Если в нормальной слизистой оболочке толстой кишки железы располагаются вертикально, близко друг к другу, не ветвятся, их закругленные донные отделы находятся вблизи мышечной пластинки, то при ЯК крипты приобретают извитую форму, располагаются под углом друг к другу, ветвятся, имеют разные размеры и густоту расположения, не достигают мышечной пластинки слизистой оболочки. Изменение архитектуры крипт служит показателем хронического/рецидивирующего течения заболевания.

Характерной особенностью ЯК является угнетение секреции и изменение состава слизи, продуцируемой бокаловидными клетками. В толстой кишке количество слизепродуцирующих клеток в криптах в 4 раза превышает количество всасывающих. В поверхностном эпителии встречаются лишь единичные бокаловидные клетки, а преобладают всасывающие. Зрелые бокаловидные клетки содержат крупную вакуоль с муцином, ядро оттеснено базально, мелкое, гиперхромное. Обычно муцин бокаловидных клеток дает интенсивную PAS-реакцию.

При ЯК снижается число слизепродуцирующих клеток, уменьшаются размеры вакуоли, заполненной муцином, в часто расположенных рядом криптах (рис. 3.20-3.21).

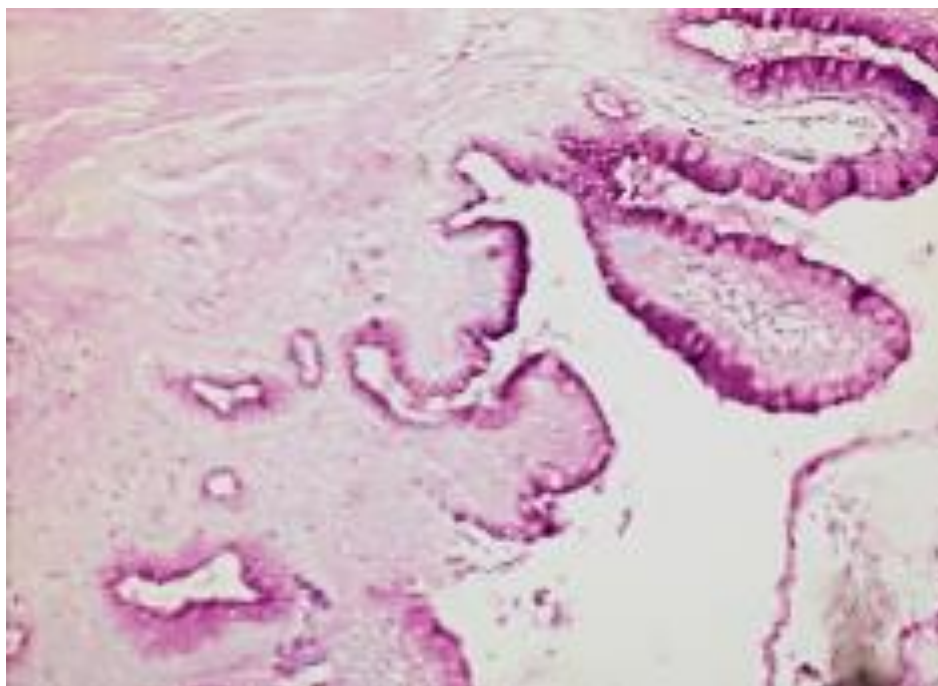


Рис. 3.20. Нарушение структуры крипт. Неравномерная окраска муцина.
PAS-реакция. Ув. 100.

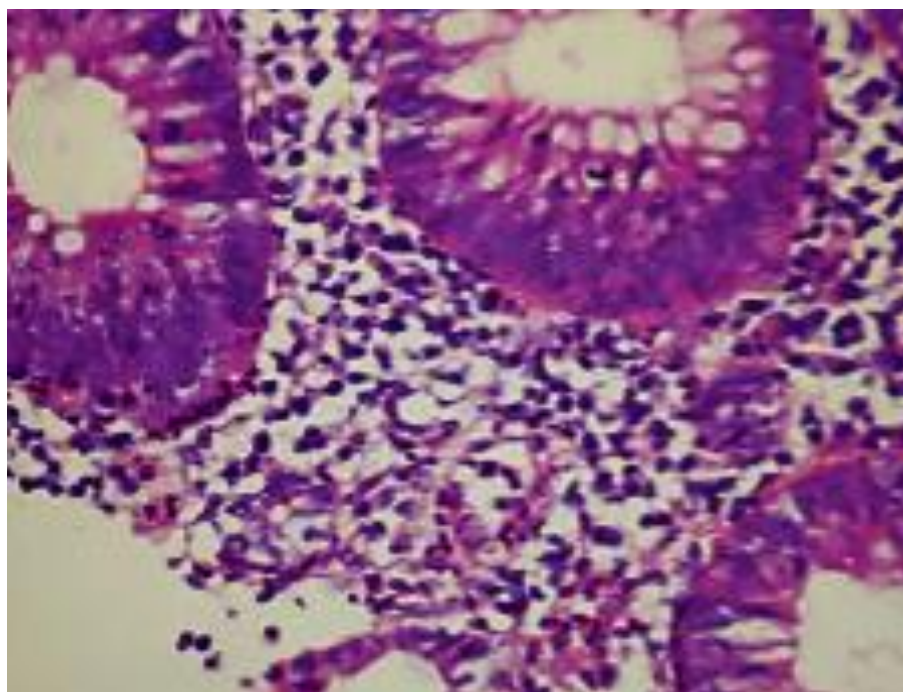


Рис. 3.21. Уменьшение размеров и количества вакуолей в бокаловидных
клетках. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400.

Иногда при кажущемся нормальном числе и размере вакуолей резко снижается интенсивность PAS-реакции в слизи, часто окрашивается только контур слизистой вакуоли (рис. 3.22-3.23).

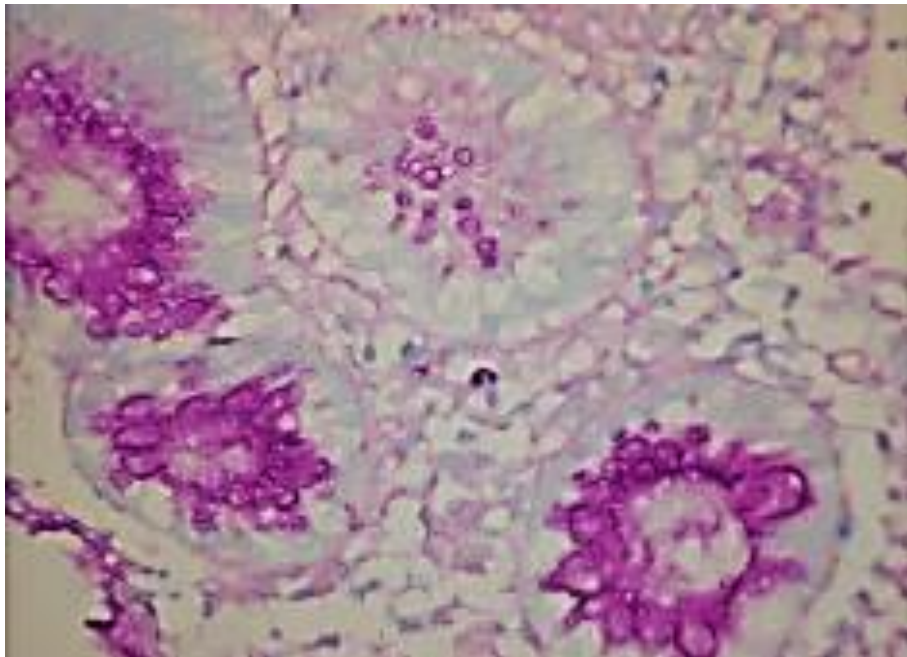


Рис. 3.22. Различные размеры и степень окраски вакуолей слизи в бокаловидных клетках. PAS-реакция. Ув. 400.

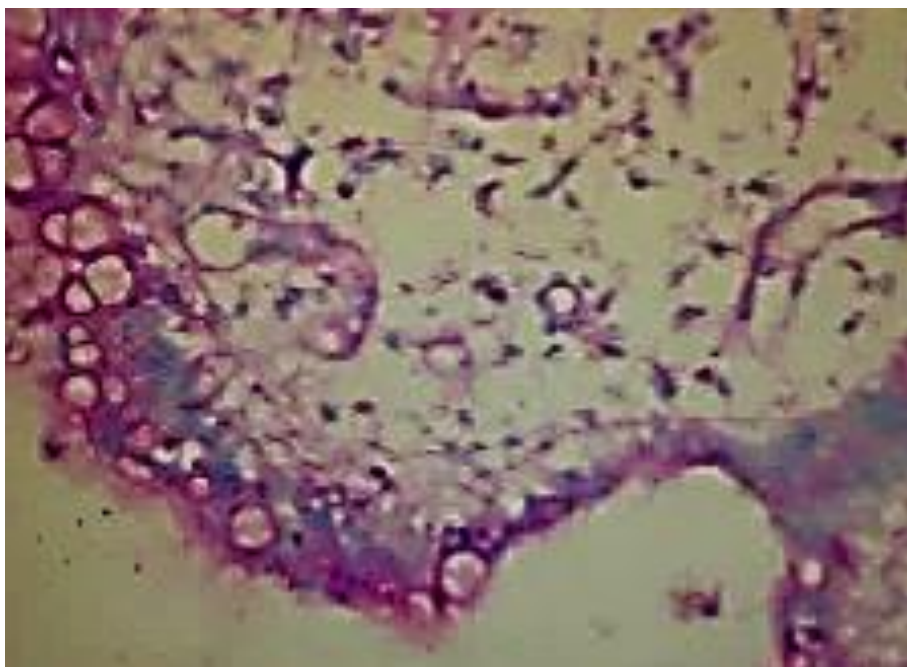


Рис. 3.23. Резкое снижение PAS-реакции в бокаловидных клетках. Сохранение в виде ободка вокруг вакуоли муцина. PAS-реакция. Ув. 400.

Все представленные особенности свидетельствуют об изменении состава муцина при ЯК, что было подтверждено с использованием лектинной гистохимии. Считают, что генетически обусловленный дефект в слизистом барьере играет роль в патогенезе заболевания через повышение кишечной проницаемости для антигенов, способствуя дисбактериозу через снижение поступления в просвет кишки муцина, создающего питательную среду для нормальной пристеночной микрофлоры. Уменьшение количества бокаловидных клеток, угнетение секреции слизи происходит в острой или активной фазе заболевания.

Резюмируя данные, представленные на фотоснимках, следует сказать, что в слизистой оболочке толстой кишки резко нарушена архитектоника крипт, уменьшено количество бокаловидных клеток, размеры вакуолей в них, снижена вплоть до отсутствия интенсивность PAS реакции в них. Резко выражена лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием эозинофилов и нейтрофилов, много межэпителиальных лейкоцитов с формированием крипт-абсцессов, скоплением лейкоцитов среди муцина на поверхности слизистой оболочки. Имеются 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 лимфоузлах богаты гликогеном в центре фолликулов, так и в строме. Картина гиперпластического лимфаденита. В 11 исследуемых материалах выявлены очаги пролиферации дна крипт, резкая дисплазия эпителия. При исследовании язв более 0.5 см. в 12 препаратах морфологически выявлена пролиферация эпителия, пролиферативный эндovasкулит, резкая пролиферация эндотелия, сужением просвета сосудов. В единично сохранных железах полностью отсутствует секреция муцина.

Иммуногистохимическое исследование позволило нам оценить качественный состав инфильтрата, используя моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD3), В-лимфоцитам (CD20), макрофагам (CD68). Рассеянные в собственной пластинке лимфоциты представлены в основном Т-клетками, но Т-лимфоциты могут локализоваться и межэпителиально. В-лимфоциты сосредоточены в лимфоидных фолликулах, но нередко и диффузно вокруг лимфоидных скоплений. В состав лимфоидных фолликулов, кроме В-лимфоцитов, входило также большое число Т-лимфоцитов, а также 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. Применение иммуногистохимического выявления гладкомышечного альфа-актина позволяет более детально оценить длительность и тяжесть стромальных изменений: полная или только частичная утрата перикрипталых миофибробластов. Количество миофибробластов в собственной пластинке позволяет оценивать и давность процесса, и тенденцию к развитию рубцевания на месте гибели крипт. В 20 препаратах с применением маркера пролиферации Ki-67 отмечался высокий индекс пролиферативной активности от 80% до 100% в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. В криптах с многоядерным, многослойным расположением клеток эпителия обнаруживается частичное или полное исчезновение перикрипталых миофибробластов с появлением их пролиферирующих в собственной пластинке. Такие изменения свидетельствуют о активном течении воспалительного процесса. В результате гибели эпителия крипт с последующей его пролиферацией и ростом, не направляемым перикрипталыми миофибробластами, изменяется архитектура крипт. В 30 изучаемых биопсийных препаратах морфологически и иммуногистохимически выявлена минимальная или умеренная активность

ЯК. Эти данные сопоставимы с клинико-эндоскопической картиной жалобами и течением заболевания.

В качестве примера приводим морфологическое заключение больного Калюга А.А., 50 лет №11820, которому в ходе операции была выполнена колпроктэктомия и сформирован илеоанальный J-образный резервуар и протективная модифицированная илеостомия. В слизистой оболочке толстой кишки резко нарушена архитектоника крипт, уменьшено число бокаловидных клеток, размер вакуолей в них снижены вплоть до отсутствия PAS – реакции в них. Резко выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием эозинофилов и нейтрофилов. Много межэпителиальных лейкоцитов с формированием крипт-абсцессов, скоплением лейкоцитов среди муцина на поверхности слизистой оболочки. Имеются поверхностные изъязвления с разрастанием грануляционной ткани и клеточной инфильтрацией вокруг и послизистой основе. Имеется очаговая резко выраженная пролиферация эпителия крипт, дисплазия эпителия. В слизистой оболочке встречаются лимфоидные фолликулы без реактивных центров. В лиматическом узле резкая гиперплазия лимфоидной ткани, особенно паракортикальной зоны (Т-лимфоцитарной). Макрофаги в лимфатическом узле богаты гликогеном как в центре фолликулов, так и в строме. Выводы: ЯК с выраженной активностью.

Таким образом, многочисленные морфологические признаки ЯК можно условно подразделить на являющиеся показателем остроты, активности воспаления и связанные с длительным хроническим течением воспаления.

Признаком обострения колита служит прежде всего появление эрозий и язв. Хотя этот признак выявляется обычно при эндоскопическом исследовании, но мелкие эрозии, микроэрозии часто выявляются только при микроскопическом исследовании. Вторым важным микроскопическим признаком обострения является выраженная воспалительная инфильтрация с наличием полиморфноядерных лейкоцитов, часто с гликогеном в цитоплазме, наличием межэпителиальных клеток и часто крипт-абсцессы.

Наличие этих признаков позволяет оценить и тяжесть обострения как выраженную, в нашем материале таких случаев было около 40%.

К обострениям умеренной тяжести относят случаи, когда один из этих признаков отсутствовал или был слабо выражен. Например, отсутствие эрозий или язв при наличии крипт-абцессов, выраженной (иногда очагово) клеточной инфильтрации с наличием полиморфно-клеточных нейтрофилов, межэпителиальной локализацией инфильтрата. Или наоборот, наличие эрозии, но умеренная клеточная инфильтрация, небольшие очаговые скопления нейтрофилов с гликогеном, отсутствие крипт-абцессов. Таких случаев в нашем материале было около 1/3.

К обострениям слабой степени тяжести относят случаи с отсутствием эрозий и язв, умеренной или умеренной и слабой клеточной инфильтрацией, с единичными нейтрофилами в инфильтратах или их отсутствием. Таких случаев было около 20%.

Редко (около 10 % случаев) встречается биоптат в стадии ремиссии со слабой клеточной инфильтрацией, сохранностью эпителия.

Оценка степени тяжести обострения, конечно, вызывает трудности в случаях неравномерно выраженного процесса, иногда сомнительности наличия признака (небольшое количество клеток в просвете крипты можно ли расценивать как крипт-абцесс?), а также при оценке микроэрозий. Поэтому описательный ответ также помогает оценивать тяжесть обострения в каждом конкретном случае.

При микроскопическом исследовании материала пункционных биопсий при ЯК мы можем оценивать и хронический характер заболевания, что важно, учитывая его бессимптомное или малосимптомное клиническое начало в некоторых случаях.

Критериями определенной эволюции в течении ЯК может служить такой легко определяемый признак, как нарушение архитектоники крипт, наличие очагов склероза в собственной пластинке. Применение иммуногистохимического выявления гладкомышечного альфа-актина

позволяет более детально оценить длительность и тяжесть стромальных изменений: полная или только частичная утрата перикрипальных миофибробластов. Количество миофибробластов в собственной пластинке позволяет оценивать и давность процесса, и тенденцию к развитию рубцевания на месте гибели крипт.

Наш материал для исследования мы подразделили на 3 группы: с признаками выраженной хронизации процесса - около 40 % случаев, умеренно выраженной - около 35 % случаев и слабой хронизации - 25 % случаев.

Следовательно, морфологическое исследование материала эндоскопических биопсий позволяет получить большой объем информации, касающейся характера изменений (диагноза), иногда и отдельных особенностей патогенеза, например преобладания иммунных механизмов или неспецифической резистентности, а также оценки остроты и тяжести заболевания, его хроничности и тенденции к заживлению, особенно при применении дополнительных современных методов морфологического исследования, в частности иммуногистохимических.

РАЗДЕЛ 4

НЕКОТОРЫЕ БАЗОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

4.1. Патогенетическая роль системного и локального воспаления

В патогенезе воспалительных заболеваний толстого кишечника ведущую роль играют воспалительные и иммунологически опосредованные повреждения тканей, которые являются результатом взаимодействия генетических, многочисленных предрасполагающих факторов, экзогенных пусковых механизмов и многочисленных эндогенных реакций [17].

При ЯК как не при какой иной патологии прослеживается тесное взаимодействие между системными и локальными воспалительными процессами и реакциями измененного, атипичного, извращенного иммунного ответа [94].

В иммунном воспалении при ЯК преобладают Т-хелперы Th типа 2. Сбалансированная индукция синтеза Th2 и их ответа на присутствие патогена защищает от воспалительных и некротических механизмов поражения кишечника, так как Th2 запускают синтез Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10, которые, в свою очередь, экспрессируют ТФР-β и простагландин E2, т.е. обладают системным противовоспалительным эффектом [102]. Эти цитокины регулируют агрессивный Th1-ответ и контролируют степень выраженности Th2-ответа. В этом контексте отражена важная взаимосвязь иммунных и воспалительных процессов.

Кишечная иммунная система реагирует на антигенную агрессию активацией посредников воспаления – цитокинов [67; 126; 142]. В результате в тканях кишки увеличивается количество медиаторов воспаления. Некоторые из этих вторичных факторов воспаления вызывают деструкцию

слизистой оболочки кишечника, другие оказывают противовоспалительное действие. Таким образом, повреждение тканей и репаративные процессы рассматриваются как следствие сложного многофакторного баланса растворимых биохимических медиаторов, высвобождаемых активированными энтероцитами, мезенхимными и циркулирующими эффекторными клетками.

В последние годы активно обсуждаются общие и локальные воспалительные механизмы, лежащие в основе язвенно-некротического процесса толстого кишечника при ЯК. Установлена отчетливая взаимосвязь между этими параллельно существующими процессами и изучен ряд механизмов, лежащих в основе процесса взаимного поддержания, прогрессирования и хронизации воспаления [113].

Медиаторами воспаления являются цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, посредники окислительных процессов и факторы роста. Все они имеют значение в регуляции активности воспаления в кишечнике [119].

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) - это главные иммунорегуляторные цитокины, которые экспрессируют воспалительный ответ, активируя каскад иммунных клеток [125]. Интерлейкины 4, 5 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10) приводят в движение преимущественно гуморально-опосредованный ответ гиперчувствительности через стимуляцию иммуноглобулинов G (IgG), A (IgA), E (IgE) и активацию эозинофилов.

У больных ЯК первичной является стимуляция IgG-продуцирующих иммунных клеток. В отличие от IgA-антител, продукция которых не превышает нормы, IgG-антитела запускают вторичные факторы воспаления, ответственные за деструкцию и некроз кишечной стенки.

Кишечные эпителиальные клетки находятся в динамическом равновесии с примыкающими иммунными и мезенхимными клетками. Цитокины и факторы роста, секретируемые иммунными клетками в воспаленном/некротизированном кишечнике, воздействуют на активное

состояние мезенхимных клеток, расширяя и экспрессируя системный воспалительный ответ [144]. Таким образом, при ЯК одновременно существуют два взаимосвязанных глобальных воспалительных ответа, один на уровне макроорганизма, другой – локальный, на уровне толстого кишечника.

Кишечное воспаление сопровождается характерным системным ответом, который опосредуется цитокинами, происходящими из кишечного локуса или циркулирующих активированных иммунцитов. Системные реакции на ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) у таких больных включают лихорадку, анорексию, нормохромную анемию, тромбоцитоз [191]. К тому же, стимуляция ИЛ-1 кортикотропин-высвобождающего гормона вызывает не только секрецию кортизола, но и изменения кишечной двигательной активности в сторону его гиперактивности, что, по мнению ведущих колопроктологов, является одним из важных и доминирующих механизмов формирования синдрома гиперактивности толстого кишечника при ЯК.

Большинство цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8) при ЯК обнаруживают в кишечнике [145]. Тканевые концентрации этих противовоспалительных цитокинов существенно возрастают при активном воспалении и почти не определяются при неактивном ЯК в фазу ремиссии. Однако их уровень при клинически неактивном ЯК может быть и повышенным, что свидетельствует о наличии субклинических (хронических) форм активности воспалительного процесса. Считается, что в этом случае, поддерживаемая в минимальной степени активность воспалительного процесса, обуславливает самоподдержание и самохронизацию системной воспалительной реакции. При ЯК воспаление начинается с нетипичного ответа Th2-клеток. Для него характерно преобладание атипичных NK-клеток, продуцирующих ИЛ-13, который повреждает поверхностный эпителий, нарушает плотные межклеточные

взаимосвязи, интенсифицирует апоптоз кишечного эпителия и скорость его обновления, т.е. влияет на процессы клеточной пролиферации [198].

В хронизации ЯК и приобретении им резистентных форм, имеет значение трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), синтезируемый эпителиальными клетками и фибробластами. Его активность подавляет функцию иммунных клеток через активацию факторов транскрипции Smad 2, Smad 3 и Smad 4, которые регулируют активность генов-мишеней в ядрах клеток. В результате количество активированных Т-клеток в здоровой кишке снижается, что обуславливает возникновения парадоксальной иммунологической реакции. С одной стороны, происходит активация Т-клеточного звена, а другой – формируется локальный кишечный иммунологический дисгомеостаз [200].

Локальная, как и системная, так и локальная воспалительная реакция во многом связана с участием бактериальной флоры толстого кишечника. Передача информации об особенностях структуры микроорганизмов происходит по врожденным иммунным путям, участвующим в развитии воспаления. К ним относятся так называемые Toll-рецепторы распознавания и трансмиттеры - NK и Т-клетки. Toll-рецепторы находятся в поверхностном эпителии и защищают его от бактериальных и иных агентов благодаря экспрессии рецепторов распознавания и рецепторов, участвующих в обеспечении врожденного (NK-клетки) и адаптивного (Т-клетки) иммунитета. В норме эта система защищает кишечный барьер от бактериальной агрессии, результатом которой является как сохранение (удержание) барьерной функции кишечника, а другой – препятствие проникновения бактериальной флоры в кровотоки. При ЯК воспалительные ответы во многом искажаются за счет дисбиотических нарушений и в итоге приводят к хронизации воспаления [203]. Именно поэтому, уделяется столь важное значение изучению взаимосвязи системного и локального воспаления и состоянием микробного биоценоза толстого кишечника при ЯК.

Общепризнанным маркером активности воспалительного процесса, состоящим из 5 компонентов субъединиц с молекулярной массой 21- 23 КДа является СРБ [183]. У здоровых людей он редко бывает увеличен более уровня 1 мг/л, при этом резко увеличен доходя до 250-400 мг/л при остром воспалении, которое активизируется IL-6 и сходные с ним по эффектам цитокинами и фактором некроза опухоли ФНО- α . Уровень СРБ от 10 до 40 мг/л указывает на хроническое воспаление.

Большинство стратегий воспалительных заболеваний должно быть сосредоточено на восстановлении иммунной толерантности к аутоантигенам или активации супрессорной активности Т-лимфоцитов с использованием иммуносупрессивных препаратов [17]. При одновременной активации иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, реже TNF-альфа) стимулируют кишечный эпителий и макрофаги к синтезу хемокинов, привлекающих в зону контакта лейкоцитов [102]. В этом контексте формируется еще один патогенетических механизмов самоподдержания хронического воспаления с участием лейкоцитов. TNF-альфа индуцирует возбуждение секреции хемокинов кишечным эпителием, инициацию апоптоза эпителия, индукцию экспрессии цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками с активной продукцией молекул адгезии [67]. Он играет ключевую роль в иммунном ответе слизистой оболочки кишечника, приводя к гипертрофированному воспалительному ответу за счет активации мРНК, высокого уровня белка в кровотоке, биоптатах кишки и каловых массах. Хронизация язвенного воспаления тесно связана с дисбалансом Th1-Th2 иммунного ответа. Одним из Th2 поляризующих цитокинов, производных CD4⁺ Т- клеток является ИЛ-4, который активно подавляет секрецию синтазы NO в участках слизистой оболочки кишечника, при активации провоспалительных цитокинов. ИЛ-4 опосредует барьерную эпителиальную функцию и повышает секрецию гистамина, лейкотриена C4 и ИЛ-5, совместно с активными факторами стволовых клеток [142]. Одним из важных хемокинов, участвующих в

мукозальном воспалении, регулирующим продвижение лейкоцитарных клеток в кишечнике, обеспечивающим адгезию к эндотелиальной выстилке кровеносных сосудов и осуществляющим миграцию в слизистую оболочку толстой кишки является ИЛ-8 [126].

Патогенез ЯК во многом связан с генетически обусловленными дефектами взаимодействия рецепторов врожденной иммунной системы с бактериальными структурами, нарушением иммунологической толерантности по отношению к аутологичной микрофлоре и патогенной активацией врожденной и адаптивной иммунной систем, которая при ЯК опосредована субпопуляциями Th2- и NKT-клеток и ассоциированными с ними интерлейкинами ИЛ-5 и ИЛ-13 [319]. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки и при культивировании выделенных из нее Т-клеток наблюдается нарушение продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, TNF-альфа и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) цитокинов, уровень которых коррелирует с клинической, морфологической и эндоскопической активностью колита.

Для оценки активности воспалительного ответа было исследовано абсолютное содержание лейкоцитов периферической крови у больных резистентным ЯК (табл. 4.1). При исходном определении уровня лейкоцитов в 1-ой группе их уровень значимо отличался не только от аналогичного у здоровых, но и от представителей 2-5 групп, что, по нашему мнению, обусловлено не только более высокой активностью иммуно-воспалительного процесса, но и процессами малигнизирующей трансформации, которая почти всегда ассоциируется с более активным не только локальным, но и системным воспалением. У представителей 1-ой группы на 2-м этапе исследования наблюдалось 2-х кратное увеличение по сравнению с исходными данными, что обусловлено обширной послеоперационной раневой поверхностью, резекцией или экстирпацией кишечника.

Таблица 4.1

**Абсолютное содержание лейкоцитов в периферической крови у больных резистентным ЯК
на разных этапах наблюдения и у здоровых, (M±m)**

Этапы набл юде ния	Группы больных					Здоровые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	6517,1±211,7 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾¹¹⁾	6027,4±205,2 ¹¹⁾	6024,9±202,1 ¹¹⁾	6029,1±215,0 ¹¹⁾	6020,7±201,6 ¹¹⁾	5780,1± 145,3
II	15224,3±246,2 ¹¹⁾¹²⁾	3215,6±166,8 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	3809,7±215,0 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	4319,6±160,1 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	5804,2±186,2 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾	
III	4013,3±200,4 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4137,8±202,1 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4290,3±210,7 ²⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4325,8±158,0 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾	6210,9±150,4 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	4324,7±192,5 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4410,5±195,4 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4511,5±191,3 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4633,3±187,4 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6991,2±177,2 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание (Тут и в табл. 3.3-3.6). 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Напротив, на 3-м этапе исследования гиперлейкоцитоз, наблюдавшийся на 2-м, сменился тенденцией к лейкопении, что может быть расценено в качестве реакции истощения костного мозга и его угнетения вследствие токсико-некротического и послеоперационного процесса заживления. И лишь на 4-м этапе в этой же группе отмечен прирост абсолютного числа лейкоцитов, хотя и несущественный. В группе 2 исходные значения на 1-м этапе статистически не отличались от аналогичных значений в группах 3, 4 и 5, хотя и имели достоверные отличия от группы 1. На 2-м этапе в отличие от группы 1 наблюдалась лейкопеническая реакция, т.н. реакция угнетения, а ее последствия прослеживались вплоть до окончания исследования. На 4-м этапе исследования уровень лейкоцитов периферической крови не имел статистически достоверных отличий от аналогичного показателя в группе 1. Таким образом, у пациентов категории «облигатный предрак» (1-я группа наблюдения) в послеоперационном периоде наблюдалась лейкомоидная реакция, сменившаяся угнетением костномозгового кроветворения. У пациентов 2-й группы, напротив, хирургическое вмешательство индуцировало угнетения лейкоцитарного ростка костного мозга с частичным восстановлением на последующих двух этапах наблюдения (3-м и 4-м). У представителей 3-ей группы 2-ой этап наблюдения характеризовался также угнетением созревания лейкоцитов, но не проявлялся столь выраженной лейкопенией, как у представителей 2-ой группы на этом же 2-м этапе. Различия на 2-м этапе между 2-ой и 3-ей группами были статистически достоверными в сторону более высокого уровня лейкоцитов в группе 2. На этапах 3 и 4 величина лейкоцитов постепенно повышалась, но так и не достигла величины здоровых людей. В группе 3 на этапах 2 и 3 уровень лейкоцитов также был статистически достоверно меньшим, чем при исходном исследовании, что отчасти, по нашему мнению, может быть обусловлено влиянием на костномозговое кроветворение лекарственных препаратов базисной группы (производные 5АСА и иммунодепрессанты),

угнетающие созревание лейкоцитов. С другой стороны, патогенетическая терапия обладает мощным противовоспалительным действием, что само по себе способствует снижению или нормализации уровня лейкоцитов в периферической крови. В 4-ой группе начиная с этапа 2 и завершая этапом 4, абсолютное содержание лейкоцитов было ниже, чем исходное, однако восстановление уровня лейкоцитов после 2-го этапа и его снижения, наблюдалось более активно, чем в группе 3. По всей вероятности, в этой группе появилась возможность уменьшения суточных дозировок и/или кратности приема базисной терапии за счет включения в лечебно-реабилитационный процесс локальным направлением лечения, оказывающих как местное противовоспалительное воздействие, так и обладающих репаративными и иммуномодулирующими свойствами. В 5-ой группе в начале терапии наблюдалось незначительное уменьшение лейкоцитов по сравнению с исходными данными, а в последующем такая тенденция сменилась их ростом, что, по нашему мнению, обусловлено синергическим влиянием на костномозговой росток и иммуностропным воздействием прерывистой гипоксии и местных методов лечения ЯК. Это подтверждается более высоким уровнем лейкоцитов на 4-м этапе этой же группы по сравнению с группой здоровых. При анализе влияния некоторых параметров на содержание лейкоцитов периферической крови оказалось, что у представителей 1-ой группы таковыми являются продолжительность заболевания; длительный период ремиссии, во время которого, как правило, уровень лейкоцитов постепенно приходит к нормативным значениям; наличие и характер осложнений ЯК, наличие малигнизации; тяжесть основного язвенного процесса, наличие медикаментозной резистентности в виде устойчивости во время лечения к 2-мя базисными представителями патогенетической терапии (табл. 4.2). У больных 2-ой группы на абсолютное содержание лейкоцитов в крови оказывали влияние: длительный безремиссионный период, наличие и характер осложнений ЯК, его тяжесть, медикаментозная резистентность в виде бирезистентности.

Таблица 4.2

**Степень влияния некоторых параметров на абсолютное содержание лейкоцитов
в периферической крови у больных резистентным ЯК (kKW, p)**

Параметры	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Пол	kKW=0,12, p=0,71	kKW=0,14, p=0,72	kKW=0,31, p=0,59	kKW=0,18, p=0,73	kKW=0,29, p=0,65
Возраст	kKW=0,35, p=0,66	kKW=0,47, p=0,52	kKW=0,22, p=0,86	kKW=0,59, p=0,44	kKW=0,30, p=0,64
Продолжительность ЯК	kKW=5,21, p=0,02	kKW=4,48, p=0,04	kKW=4,90, p=0,03	kKW=4,46, p=0,04	kKW=5,94, p=0,01
Длительный безремиссионный период	kKW=6,39, p=0,02	kKW=5,40, p=0,03	kKW=4,42, p=0,04	kKW=2,85, p=0,09	kKW=2,50, p=0,08
Наличие и характер осложнений	kKW=6,55, p=0,001	kKW=5,25, p=0,01	kKW=4,01, p=0,05	kKW=3,50, p=0,14	kKW=3,28, p=0,19
Малигнизация	kKW=10,54, p<0,002	kKW=3,32, p=0,08	kKW=2,20, p=0,27	kKW=2,11, p=0,33	kKW=1,91, p=0,47
Тяжесть ЯК	kKW=9,79, p<0,001	kKW=8,48, p=0,008	kKW=5,97, p=0,03	kKW=6,24, p=0,02	kKW=5,38, p=0,03
Медикаментозная резистентность	kKW=4,48, p=0,03	kKW=4,50, p=0,03	kKW=4,73, p=0,02	kKW=5,10, p=0,01	kKW=4,71, p=0,03
Немедикаментозная резистентность	kKW=1,90, p=0,12	kKW=1,80, p=0,14	kKW=7,74, p=0,01	kKW=4,54, p=0,02	kKW=1,2, p=0,17
Монорезистентность	kKW=3,26, p=0,08	kKW=2,94, p=0,11	kKW=2,86, p=0,25	kKW=3,15, p=0,09	kKW=3,02, p=0,07
Бирезистентность	kKW=5,48, p=0,03	kKW=5,46, p=0,03	kKW=6,62, p=0,01	kKW=6,20, p=0,02	kKW=6,65, p=0,01

В 3-ей группе пациентов факторами влияния на уровень абсолютного содержания лейкоцитов явились: длительность заболевания, отсутствие ремиссий, тяжесть ЯК, наличие немедикаментозной и немедикаментозной резистентности. Для 4-ой группы было характерно наличие таких достоверно влияющих факторов, как: продолжительность ЯК, его тяжесть, немедикаментозная и бимедикаментозная резистентность. На абсолютную величину лейкоцитов в периферической крови оказывали влияние такие факторы, как: длительность ЯК, его тяжесть, медикаментозная бирезистентность. Из приведенного следует, что основными причинами, влияющими на уровень абсолютного содержания лейкоцитов в периферической крови, были продолжительность и тяжесть течения язвенно-некротического процесса, наличие медикаментозной, а в ряде случаев и немедикаментозной резистентности. Во всех группах больных именно на изучаемый параметр оказывало влияние резистентность к 2-м базисным препаратам патогенетической терапии.

При анализе относительных показателей лейкоцитарной формулы оказалось, что в 1-ой группе наблюдения содержание палочкоядерных нейтрофилов на 2-м этапе было аналогичным с оседанием лейкоцитов в периферической крови (табл. 4.3). При этом на этом этапе имел место прирост палочкоядерных форм, что ассоциировалось с более тяжелым течением ЯК у больных с признаками малигнизации и большим и более тяжелым объёмом оперативного вмешательства у них. В последующем, на 3 и 4-м этапах наблюдался регресс палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево. Аналогичная направленность изменений отмечена и для сегментоядерных нейтрофилов, значительный прирост которых наблюдался на 2-м этапе с постепенным регрессом на 3-м и 4-м, но не до исходных значений. Относительно содержания эозинофилов, то наблюдались неинтенсивные и невыраженные колебания. Изменений уровня базофильных клеток вообще не наблюдали. Однако уровень лимфоцитов находился в значительном динамическом изменении.

Таблица 4.3

Относительные показатели лейкограммы периферической крови у больных резистентным ЯК на этапах наблюдения и у здоровых, (М±m, %)

Группы	Этапы	Относительные показатели лейкограммы периферической крови					
		п	с	э	б	л	м
1	I	2,8±0,08	50,2±1,06	1,9±0,08	0,2±0,03	20,7±1,17	5,5±0,08
	II	12,6±0,10 ¹¹⁾¹²⁾	62,0±1,11 ¹¹⁾¹²⁾	1,1±0,09 ¹¹⁾	0,1±0,02	10,3±1,21 ¹¹⁾¹²⁾	4,0±0,06 ¹¹⁾¹²⁾
	III	7,7±0,09 ¹³⁾¹⁵⁾	57,1±1,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,9±0,05 ¹¹⁾¹³⁾	0,1±0,01	13,1±1,27 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	2,4±0,05 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾
	IV	4,2±0,07 ¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	54,0±1,50 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	1,0±0,02 ¹¹⁾¹⁴⁾	0,2±0,03	15,6±1,08 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,5±0,07 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾
2	I	2,7±0,05	51,6±1,15	1,8±0,07	0,2±0,01	20,4±1,10	5,6±0,03
	II	2,1±0,06 ¹⁾¹²⁾	54,9±1,13 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	1,5±0,01 ¹⁾¹¹⁾	0,1±0,03	11,4±1,08 ¹¹⁾¹²⁾	4,0±0,03 ¹¹⁾¹²⁾
	III	2,0±0,08 ¹⁾¹³⁾	52,2±1,24 ¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾	1,4±0,05 ¹⁾¹¹⁾	0,1±0,05	12,5±1,13 ¹¹⁾¹³⁾	4,2±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾
	IV	2,2±0,09 ¹⁾¹⁴⁾	50,5±1,60 ¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	1,7±0,02 ¹⁾	0,2±0,04	15,9±1,19 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,5±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾
3	I	2,9±0,02	51,0±1,17	1,2±0,02 ¹¹⁾	0,2±0,01	20,0±1,02	5,5±0,05
	II	2,5±0,03 ²⁾	52,4±1,20 ²⁾¹¹⁾	1,3±0,07 ¹¹⁾	0,3±0,03	12,8±1,30 ²⁾¹¹⁾¹²⁾	3,5±0,09 ¹¹⁾¹²⁾
	III	2,1±0,07 ²⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	53,0±1,05 ²⁾¹¹⁾	1,1±0,02 ²⁾¹¹⁾	0,4±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾	15,4±1,22 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4,0±0,08 ²⁾¹¹⁾¹³⁾
	IV	2,2±0,06 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾	52,2±1,41 ²⁾⁵⁾	1,2±0,06 ⁵⁾¹¹⁾	0,5±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾	16,6±1,41 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	4,7±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾
4	I	2,7±0,05	51,1±1,18	1,8±0,03	0,2±0,01	20,5±1,13	5,5±0,04
	II	2,1±0,07 ³⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	48,8±1,45 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	1,7±0,04 ³⁾	0,1±0,02	14,3±1,10 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	5,8±0,07 ³⁾⁶⁾⁸⁾
	III	2,2±0,02 ³⁾¹¹⁾¹³⁾	49,9±1,15 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾	1,6±0,08 ³⁾¹¹⁾	0,2±0,03 ⁸⁾	17,2±1,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,9±0,08 ³⁾⁶⁾⁸⁾
	IV	2,4±0,03 ³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	50,0±1,11 ³⁾⁸⁾¹⁶⁾	1,5±0,01 ³⁾⁸⁾¹¹⁾	0,3±0,05 ⁸⁾	18,1±1,15 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	6,1±0,03 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾
5	I	2,7±0,02	50,8±1,19	1,9±0,04	0,2±0,02	20,5±1,13	5,6±0,05
	II	2,8±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾	51,5±1,08 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	2,0±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾	0,2±0,04 ⁴⁾	18,6±1,10 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾	5,7±0,04 ⁴⁾⁹⁾
	III	2,7±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾	52,4±1,16 ⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾	2,1±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾	0,1±0,05 ⁹⁾¹⁰⁾	19,2±1,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾	5,7±0,02 ⁴⁾⁹⁾
	IV	2,6±0,03 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾	51,9±1,33 ⁴⁾	2,0±0,02 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾	0,1±0,08 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾	21,4±1,12 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁶⁾	5,6±0,03 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾
Здоровые		2,8±0,02	51,7±1,19	1,9±0,04	0,2±0,01	20,4±1,01	5,6±0,03

Примечание. Аббревиатуры лейкограммы крови: п – палочкоядерные нейтрофилы; с – сегментоядерные нейтрофилы; э – эозинофилы; б – базофилы; л – лимфоциты; м – моноциты.

Так, на 2-м этапе исследования он снизился в 2 раза по отношению к исходной величине, а на 3-4 этапах наблюдения наблюдался их нерезкий прирост, но так и не достигший исходной величины к концу периода исследования. Уровень моноцитов на 2-м этапе значительно уменьшился, достигнув своего максимума на 3-м этапе и лишь через 3 года возрос до величины 2-го этапа наблюдения.

У больных 2-ой группы мы не наблюдали столь выраженных изменений уровня палочкоядерных нейтрофилов, как это было в группе 1. На этапах 2 и 3 отмечено снижение палочкоядерных форм с тенденцией к увеличению к 4-му этапу. Сегментоядерные нейтрофилы выросли на 2-м этапе по сравнению с 1-м, но в последующем на 3-4-м этапах имела место тенденция к их снижению. Динамика эозинофилии и базофилии была малодинамичной и малозначимой. По аналогии с группой 1, в группе 2 также на 2-м этапе развилась лимфопения, сменившаяся, вначале тенденцией, а в последующем и ростом количества лимфоцитов к 4-му этапу лечения. Уровень моноцитов периферической крови снизился в этой группе начиная с этапа 2, и на последующих этапах 3 и 4 имел тенденцию к росту. В 3-ей группе наблюдалось достоверное уменьшение палочкоядерных форм нейтрофилов с максимумом на 2-м этапе лечения и последующей тенденцией их увеличения к 4-му этапу. Вместе с тем, и на 4-м этапе их содержание так не достигло исходных значений. У представителей этой группы наблюдались незначительные и несущественные колебания в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов, базофилов и эозинофилов. Лимфопения наблюдалась на 2-м этапе и в последующем она сменилась постепенным ростом количества этих клеток, хотя их численность к концу исследования так и не достигла исходных параметров. Для моноцитов направления колебания их количества в периферической крови были аналогичны лимфоцитам. В группе 4 было более выраженное, чем в предыдущей группе наблюдения, снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов на 2-м и 3-м этапах лечения. По сравнению с предыдущими группами в 4-ой

группе наблюдения также наблюдалось транзитное снижение уровня лимфоцитов на 2-м этапе, сменившееся уверенным ростом. Вместе с тем, концентрация лимфоцитов на 4-м этапе статистически значимо по-прежнему отличалась от аналогичной величины на этапе 1. В этой группе, в отличие от предыдущих групп, наблюдался уверенный прирост уровня моноцитов, что является своеобразным маркером хронизации воспалительной реакции. У представителей 5-ой группы имели место довольно разнонаправленные, но преимущественно недостоверные различия уровня палочкоядерных нейтрофилов периферической крови на всех этапах исследования. Аналогичные колебания касались и уровня сегментоядерных гранулоцитов с некоторым приростом на этапах 2-3 и последующим снижением до исходных значений. Незначительные колебания в пределах тенденционных касались и уровня эозинофилов, базофилов и моноцитов. Менее выраженная лимфопения по сравнению с группами 1-4 на 2-м этапе сменилась вначале тенденцией к увеличению на 3-м этапе, а затем и статистически достоверным приростом уровня лимфоцитов на 4-м этапе с тенденцией даже превышения исходных значений до лечения.

В таблице 4.4 представлены результаты исследования сывороточного уровня СРБ. Как следует из данной таблицы, все параметры у пациентов статистически высоко достоверно отличались от аналогичных параметров у здоровых не зависимо от группы и этапа исследования. Ни в одной из групп значения СРБ не достигло уровня, соответствующего референтным значениям. Исходная концентрация СРБ в группе 1 имела тенденцию к превышению над аналогичными значениями в остальных группах пациентов. На 2-м этапе его уровень возрос в 4 раза по сравнению с исходным значением. На 3-м этапе он снизился вдвое, но все же двукратно превосходил исходную величину. Лишь на 4-м этапе приблизился к исходной величине, хотя и имел высоко достоверные различия. В группе 2 наблюдалась схожая тенденция.

Таблица 4.4

**Содержание СРБ в периферической крови у больных резистентным ЯК
на разных этапах наблюдения и у здоровых, (М±m, мг/л)**

Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	51,9±1,14 ¹¹⁾	50,9±0,92 ¹¹⁾	50,7±1,39 ¹¹⁾	50,8±0,85 ¹¹⁾	51,0±1,19 ¹¹⁾	1,1±0,03
II	112,2±0,28 ¹¹⁾¹²⁾	90,1±0,33 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	43,2±0,28 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	39,5±0,21 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	34,3±0,85 ⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
III	94,1±1,01 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	60,4±1,40 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	33,2±1,49 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	28,9±1,36 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	22,7±1,18 ⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	77,5±1,58 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	44,6±1,21 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	24,1±1,08 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	19,4±1,55 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	10,2±1,24 ⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Прирост уровня СРБ на 2-м этапе сменился постепенным уменьшением, причем на 4-м этапе разница между группами 1 и 2 была существенной и статистически значимой (в 1,7 раза). В группе 3 на 2-м этапе наблюдалось угнетение синтеза СРБ с 20,7 до 43,2 мг/л, а на 3-м этапе с 43,2 до 33,2, а на этапе 4 – с 33,2 до 24,1 соответственно. В группах 3 и 4 тенденция была аналогичной, но регресс концентрации СРБ более выраженным и интенсивным, особенно в группе 5. Установлены 5-кратные различия между исходными и финальными величинами СРБ в группе 5.

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином с молекулярной массой 17-21 kDa. Он обладает многими противовоспалительными свойствами, включая способность подавлять лихорадку. ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа [126], поскольку продуцируется Т-клетками (Th2), и может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. Так, ИЛ-10 подавляет продукцию ИФ Th1-клетками. Он, тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ФНО и ИЛ-6. В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию Ig E. В своем ингибирующем воздействии на клеточный иммунитет ИЛ-10 синергичен с ИЛ-4. Стимуляция созревания Трег-лимфоцитов путем воздействия на дендритные клетки. Ингибирование созревания дендритных клеток, активирующих Th2, экспрессии ими молекул II класса главного комплекса гистосовместимости и костимуляторных молекул и, как следствие, подавление активации Th2 [67].

Интерлейкин 6 - продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами. Ведет себя одновременно и как гемопоэтический фактор роста, и как лимфокин (усиление дифференциации В-лимфоцитов и усиление активации Т-лимфоцитов). В норме ИЛ-6 начинает подавлять секрецию TNF α и ИЛ-1, активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспаления. ИЛ-6 участвует в

многообразных процессах в организме: созревании В-клеток в плазматических клеток; активации Т-клеток; индукции острофазового ответа; стимуляции роста и дифференциации гематопоетических предшественников; пролиферации синовиальных фибробластов; образовании остеокластов [142].

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО α , TNF- α) – фактор некроза опухоли-альфа, кахексин, выделяется макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, стимулирует воспаление, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку. Получил своё название из-за способности ингибировать рост некоторых опухолей. Является одним из основных провоспалительных цитокинов. Его большие концентрации обуславливают токсический шок. Кроме того, через свои рецепторы вызывает апоптоз. Функции ФНО α обусловлены провоспалительным и катаболическим действием, антимикробной и противоопухолевой активностью. Помимо этих основных черт ФНО повышает продукцию белков острой фазы воспаления, является хемоаттрактантом макрофагов и клеток Лангерганса, стимулятором ангиогенеза, потенциальным активатором моноцитов, а также фагоцитоза и продукции свободных радикалов [144]. Другим аспектом его воздействия может быть стимуляция фибробластов экспрессировать молекулы адгезии, что в свою очередь приводит к повышению транспорта лейкоцитов к участкам воспаления [17].

Согласно полученным исходным данным, значения ИЛ-10 в группах больных в 4 раза превышали аналогичную величину в контроле (табл. 4.5). 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.

Таблица 4.5

Содержание противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных резистентным ЯК на разных этапах наблюдения и у здоровых, (M±m)

Показа тели	Этапы наблю дения	Группы больных					Здоровые (n=30)
		1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)	
Противовоспалительные цитокины							
ИЛ-10, пг/мл	I	22,3±0,12 ¹¹⁾	22,6±1,38 ¹¹⁾	22,8±1,19 ¹¹⁾	21,9±1,38 ¹¹⁾	21,5±1,38 ¹¹⁾	5,1±0,05
	II	28,1±0,24 ¹¹⁾¹²⁾	23,2±0,10 ¹⁾¹¹⁾	20,8±0,18 ²⁾⁵⁾¹²⁾¹¹⁾	18,6±0,12 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁾¹¹⁾	15,2±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	25,3±0,07 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	18,7±0,06 ¹⁾¹⁵⁾¹³⁾¹¹⁾	16,1±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	15,7±0,09 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	13,7±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	24,4±0,09 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	15,1±0,08 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	12,8±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	10,2±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	7,3±0,09 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
Провоспалительные цитокины							
TNF- альфа, пг/мл	I	18,7±0,13 ¹¹⁾	19,1±0,10 ¹¹⁾	18,5±0,14 ¹¹⁾	18,6±0,11 ¹¹⁾	18,7±0,12 ¹¹⁾	3,3±0,03
	II	26,8±0,15 ¹¹⁾¹²⁾	21,4±0,13 ¹⁾¹²⁾¹¹⁾	18,0±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	16,4±0,04 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁾¹¹⁾	15,7±0,15 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	25,5±0,19 ¹¹⁾¹³⁾	17,4±0,14 ¹⁾¹⁵⁾¹¹⁾	14,5±0,08 ^{2) 5)11)13)15)}	12,4±0,03 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	10,4±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	17,2±0,09 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾⁷⁾	14,2±0,12 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	13,5±0,09 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	10,2±0,07 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	7,7±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
ИЛ-6, пг/мл	I	7,3±0,02 ¹¹⁾	7,4±0,05 ¹¹⁾	7,5±0,06 ¹¹⁾	7,3±0,01 ¹¹⁾	7,6±0,02 ¹¹⁾	2,1±0,04
	II	14,2±0,09 ¹¹⁾¹²⁾	11,2±0,07 ¹⁾¹²⁾¹¹⁾	7,2±0,08 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	6,2±0,07 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,8±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	III	10,0±0,07 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	9,1±0,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	7,0±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,1±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾	4,0±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾	
	IV	7,0±0,08 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,0±0,07 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,0±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾	4,0±0,03 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾	3,0±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	

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 гиперинтерлейкемии 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, что является отражением гиперергической реакции как на локальный (кишечный язвенно-некротический процесс), так и на системный (аутоиммунный) процесс, а также хирургическое лечение и последующей длительный реабилитационный период 1-ой и 2-ой группах наблюдения.

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 уровень 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 не сравнивалась с группой здоровых людей, хотя больше всех к контрольной группе приблизились результаты в 5-ой группе на 4-м этапе. Вместе с тем, активное снижение уровня ТНФ-альфа в некоторых случаях обусловлено использованием ингибиторами туморнекротического фактора альфа, являющимися патогенетической составляющей терапии больных резистентными формами ЯК.

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, что, по нашему мнению, связано со временем проведения оперативного лечения и послеоперационного восстановительного периода, ассоциированного с повышением общего воспалительного фона как за счет активности ЯК, так и вторичного бактериального воспаления, обусловленного раневой инфекцией и локальным воспалением. 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. Полагаем, что похожая закономерность изменений ИЛ-6 обусловлена также хирургическим направлением и ассоциированными с хирургическим и реабилитационным этапами активацией воспаления как за счет аутоиммунного, так и бактериального компонентов. 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. Напротив, 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. Если основной целью локального введения озона было подавление активности кишечного воспаления, уменьшение воспалительного отека, активация процессов регенерации [72], то эффект гипокситерапии базировался преимущественно посредством активации мезентериального и кишечного крово- и лимфообращения под влиянием чередующихся эпизодов гипоксии и нормоксии на этапе реабилитации, когда дозировки базисных противовоспалительных средств (топические и системные ГКГ, кишечные противовоспалительные препараты группы).

В последние годы разработаны так называемые фекальные маркеры интестинального воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин (ФК) [127-129; 153].

Согласно консенсусу по диагностике и лечению ЯК, принятому в 2012 г. Европейской организацией по изучению ЯК, а также рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЯК у взрослых (2012 г.), определение ФК рекомендовано при исследовании кала при воспалительных заболеваниях кишечника.

Кальпротектин - протеин, содержащийся в нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, обладает устойчивостью к метаболическому распаду и, благодаря содержащемуся в нем кальцию, — к высокой температуре, действию протеолитических ферментов. Он играет в основном защитную роль, а его концентрация в кале коррелирует с интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника [184].

В Украине, России и других странах СНГ для определения активности воспаления при ВЗК до сих пор широко используют исследование крови на наличие СРБ. До настоящего момента СРБ считался наиболее чувствительным и специфичным клинико-лабораторным индикатором

воспаления и некроза [94]. Однако главным недостатком этого метода является то, что уровень СРБ указывает лишь на наличие воспалительного процесса, но не на его локализацию. Высокие концентрации СРБ могут наблюдаться не только при ЯК, но и при вирусных и бактериальных инфекциях, системных ревматических заболеваниях, атеросклерозе, наличии в организме новообразований, а также при многих других патологиях, не связанных с пищеварительным каналом.

Имея происхождение непосредственно из лейкоцитов очага воспаления, он является достаточно точным маркером воспалительных изменений в кишечнике. Его уровень значительно выше при тотальном поражении толстой кишки, чем при малоактивном воспалении и субтотальном поражении при ЯК [235]. Его уровень коррелирует с активным воспалением при эндоскопическом исследовании и состоянием слизистой оболочки толстой кишки при лечении [184]. Уровень кальпротектина более 100 мкг/г может быть показанием для проведения капсульной эндоскопии [236].

В большинстве случаев, отрицательные значения кальпротектина или значения в пределах референтных значений, позволят сократить необходимость проведения инвазивных исследований [276; 317]. ФК позволяет определить интенсивность течения заболевания, реакцию на лечение, прогнозировать обострение. О повышенной вероятности клинического рецидива свидетельствует его повышенное содержание, подтверждающее слабое воспаление, причем этот тест будет повышенным даже на фоне нормальных или субнормальных значений СРБ.

При анализе ФК оказалось, что (табл. 4.6) исходные значения значительно превосходили нормативные значения. Это в большей степени было характерно для представителей 1-ой группы и, в меньшей степени, второй.

Таблица 4.6

**Содержание фекального кальпротектина у больных резистентным ЯК
на разных этапах наблюдения и у здоровых, (М±m, мкг/г)**

Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	80,9±2,08 ¹¹⁾	59,8±2,14 ¹⁾¹¹⁾	58,0±2,40 ²⁾¹¹⁾	58,7±1,47 ³⁾¹¹⁾	58,6±1,28 ⁴⁾¹¹⁾	15,7±1,02
II	95,0±1,55 ¹¹⁾¹²⁾	66,4±1,40 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	50,4±1,47 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	46,9±1,21 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	42,2±1,22 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
III	74,5±1,18 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	51,2±1,55 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	41,2±1,20 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	35,2±1,45 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	31,4±1,60 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	54,1±1,28 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	46,1±1,26 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	30,1±1,50 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	27,2±1,57 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	22,6±1,98 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

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, что, по нашему мнению, обусловлено не только активностью эндогенного иммуно-воспалительного ответа, но и малигнизующим характером язвенно-некротического процесса, а также несравнимо большим объемом оперативного пособия и присоединением вторичной инфекции. 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.

Таким образом, у больных ЯК с признаками малигнизации в процессе комбинированного лечения (хирургическое, специальное и противоязвенное) развивается абсолютный лейкоцитоз, обусловленный гиперергической реакцией костного мозга на повреждение, большой объем оперативного вмешательства и резекции кишки, послеоперационными вторичными бактериальными кишечными и экстракишечными осложнениями.

Гиперлейкоцитоз у таких пациентов сменился истощением лейкоцитарного ростка костного мозга, что обусловлено влиянием неопределенно продолжительных факторов (некроз, воспаление, бактериальный процесс).

У пациентов ЯК подвергшихся хирургическому, а затем терапевтическому лечению, без признаков малигнизации, напротив лейкопенической синдром формируются уже, начиная с этапа хирургического лечения, продолжается неопределенно долго с медленным восстановлением.

У пациентов с лекарственным лечением 3-4 групп, стадия лейкопении/предлейкопении не столь выражена и значительно менее продолжительна. Ее формирование, по нашему мнению, обусловлено преобладанием антилейкоцитарных аутоантител. У представителей 5-ой группы лейкопенической стадии нет, а использованные подходы к лечению во многом привели к постепенному увеличению численности лейкоцитов к концу периода наблюдения.

Из представленного следует, что если у больных с облигатным предракком имеет место этап лейкоцитоза, то у пациентов колитом, также подвергшихся вначале хирургическому, а затем и терапевтическому лечению, напротив, лейкопении. При этом степень выраженности лейкопении на всех этапах обследования пациентов во многом зависит от проводимого общего (системного) и локального (кишечного) патогенетического лечения.

Лейкоцитарная формула у разных категорий пациентов и под влиянием разных режимов лечения, также имеет свои особенности. Так, у больных 1-ой группы вначале наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево с преобладанием палочкоядерных нейтрофилов и гранулоцитов на фоне относительной лейкопении, и лишь затем медленный и неполноценный этап восстановления, то у представителей других групп, напротив, численность нейтрофилов постепенно уменьшается, а лимфопения имевшая место на этапе хирургического лечения, постепенно нивелируется.

У представителей «терапевтических» групп обязательным была лимфопения на 2-3 этапах лечения, сменившаяся постепенным восстановлением. Наиболее оптимальным в этом плане, явилось использование интракишечных и гипокситерапевтических методик, которые превентировали лимфопенический этап и, таким образом, предотвращали формирование иммунодепрессии [26; 50; 172].

Исходная величина СРБ во всех группах больных 5кратно превосходила уровень здоровых людей, особенно в «хирургических» группах

1 и 2. Если в этих группах хирургический этап был ассоциирован с 4-х кратным повышением СРБ по отношению к его исходному уровню с последующей регрессией СРБ-емии, то в «терапевтических» группах наблюдения регрессия была литической и зависела от выбранного лечения ($3 > 2 > 1$).

Динамика СРБ во многом совпадает с изменением уровня лейкоцитов периферической крови и является отражением гиперактивности воспалительной реакции организма.

Таким образом, воспалительная реакция у больных резистентным ЯК является отражением сложного многокомпонентного/многостадийного процесса, компонентами которой является как локальный септический язвенно-некротический процесс, так и системный иммуновоспалительный процесс, потенцируемые хирургическим вмешательством (большой объем резецированной кишки, травматичность), наличием интраабдоминальных и экстраабдоминальных осложнений и особенностями течения послеоперационного и реабилитационного периода.

Гиперергический характер воспалительной реакции может рассматриваться в качестве одной из потенциальных причин резистентности к базисному противовоспалительному лечению у больных ЯК. Гиперергический характер воспалительной реакции по результатам исследования цитокинового профиля в дальнейшем на фоне лечения (на 3-4 этапах) сменяется угнетением как противовоспалительного, так и провоспалительного компонентов.

Гипотетически это может являться отражением извращенной классической воспалительной реакции и косвенно свидетельствовать о вторичном иммунодефиците у такой категории больных.

У оперированных больных с высокой вероятностью малигнизации (1-я группа) наблюдался гиперергический характер воспалительной реакции на этапе хирургического лечения, сменившийся частичной регрессией активного воспалительного ответа. У больных 2-ой группы вначале

наблюдалась активация воспаления по результатам лабораторных исследований, в последующем сменившаяся медленной регрессией показателей, отображающих активность воспалительной реакции. У пациентов на фоне только медикаментозного лечения (3-я группа) регрессия активности маркеров воспаления проходила более интенсивно, чем у пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству (1-я и 2-я группы), а снижение величины их значений начиналось значительно раньше, практически с первых этапов наблюдения.

Включение в комплексную лечебно-реабилитационную программу озонотерапии (4-я группа) позволило более эффективно, чем только стандартное лечение (3-я группа), более активно подавлять активность воспалительной реакции, что, по нашему мнению, связано с более активным локальным (внутрикишечным) подавлением воспалительного ответа. Комбинированная терапия с включением озонотерапии и сеансов ИНБГТ (5-я группа) позволила получить наиболее мощный противовоспалительный эффект среди всех вариантов лечения, несмотря на то, что даже при годичном наблюдении не происходила нормализация маркеров воспаления.

ФК является гибким и чувствительным маркером именно кишечной, а не как показатели периферической роки, цитокины и СРБ, системной воспалительной реакции, поскольку не существует четкой и убедительной зависимости локального и системного воспалительного ответа.

При наличии резистентности к лечению можно предположить существование комплекса немедикаментозных причин, прямо или косвенно влияющих на эффективность лечения и поддержание воспалительной активности.

Для анализа потенциальных причин формирования такой резистентности, целесообразно проведение дополнительного анализа с целью идентификации и последующей оценки влияния этих причин на активность воспаления и эффективность лечебных мероприятий при развитии резистентности к лечению.

4.2. Патогенетическая роль микробного дисбаланса

В толстой кишке обнаружено более 400 видов микроорганизмов. При этом среди микроорганизмов преобладают анаэробы, представленные на 90% бактероидами и бифидобактериями (так называемая базисная или главная флора). Аэробы составляют 10%. Они представлены кишечной палочкой, лактобациллами и энтерококками (так называемая сопутствующая флора). Остаточная флора, составляющая менее 1% от общего количества микроорганизмов, представлена клебсиеллами, протеем, дрожжами, клостридиями, энтеробактером и цитробактером и др. По мере продвижения от проксимального к дистальному отделу увеличивается ее обсемененность микроорганизмами. Если в проксимальном отделе толстой кишки общее число микроорганизмов составляет 10^8 - 10^9 , то в прямой кишке - уже 10^{11} - 10^{12} в 1 г кала [192]. Сапрофитная микрофлора кишечника колонизирует как просвет кишечного тракта, так и поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную или мукозную микрофлору (М-микрофлора) и полостную микрофлору (П-микрофлора).

Облигатная микрофлора представлена в основном бифидобактериями, лактобактериями, пропионовокислыми бактериями, бактероидами. Факультативная флора включает *E. coli* (клоны мутуалистов, комменсалов, истинных патогенов, случайных симбионтов), *Streptococcus faecium*, транзиторные формы *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Candida* и др.

Кишечная микрофлора участвует в формировании и местного, и системного иммунитета за счет участия в стимуляции продукции IgA, активации фагоцитарной активности циркулирующих гранулоцитов [314], в выработке цитокинов мононуклеарами, созревании лимфоидного аппарата, выработке биологически активных веществ, разрушающих антигены. Кроме того, само наличие микрофлоры оказывает постоянный антигенный тренирующий эффект. Доказана роль микрофлоры кишечника в регуляции

обмена холестерина, оксалатов. Таким образом, регулирующая роль кишечной микрофлоры выходит далеко за пределы пищеварительного тракта [315]. Состояние динамического равновесия между макроорганизмом, микроорганизмами, его заселяющими, и окружающей средой принято называть термином «эубиоз» [316].

Кишечная микрофлора (микробиота) в виде пенки покрывает всю поверхность кишечника вплоть до ануса. В норме количество и разнообразие видов и подвидов микроорганизмов прогрессивно увеличивается от верхних отделов кишечника к нижним.

Кишечная микрофлора создает естественный защитный барьер от патогенных микроорганизмов, попадающих в пищеварительный канал из внешней среды и с продуктами питания. Заселение кишечной микрофлоры происходит естественным путем в первые часы и дни после рождения. В случае изменения количественного состава кишечной микрофлоры могут возникать такие нарушения, как недоразвитие пищеварительного тракта, ухудшение кишечного транзита, слабая (неадекватная) реакция на стресс, иммунная недостаточность, сниженная защита от инфекций, снижение трофологического статуса (как следствие уменьшения поступления питательных веществ). Наличие кишечного дисбиоза создает условия для повреждения кишечника в виде различной степени выраженности воспаления и деструкции (от микроскопических на клеточном уровне до видимых глазом на тканевом). Доказано, что при дисбиотических нарушениях происходит трансформация условно патогенных микроорганизмов в патогенные (в том числе развитие синдрома избыточного бактериального роста). Дисбиотические нарушения также являются существенной составляющей для развития ВЗК. В основе развития ЯК лежит неадекватный иммунный ответ на антигены к резидентной флоре, который может рассматриваться как результат двух диаметрально противоположных механизмов. Один из них защищает организм от патогенной микрофлоры (иммуногенный ответ), а, другой призван распознавать «свое» и не

реагировать на персистирующие комменсалы (т.е. обеспечивать толерантность). Именно контроль этого ответа нарушен при ЯК [320]. С этой позиции обсуждается проблема формирования резистентности при ЯК. Исследования последних лет свидетельствуют о значимости в патогенезе ЯК нарушений регуляции иммунного ответа к эндогенным бактериям. Взаимодействие между энтероцитами и микроорганизмами эндогенной микрофлоры приводит к формированию на поверхности слизистой оболочки кишки защитного биослоя. Предполагается, что при ЯК барьерная функция слизистой частично или полностью утрачивается за счет изменения межклеточных соединений и снижения продукции слизи, что позволяет антигенам проникать в собственную пластинку слизистой, что и запускает ответные иммунологические реакции, базирующиеся на утрате иммунологической толерантности к собственным бактериям пищеварительной системы.

Поддержание кишечного гомеостаза и очищение межклеточных микроорганизмов с помощью аутофагии представляет собой целый каскад реакций, которые нарушаются при ЯК. При этом в межклеточном пространстве крипт изменяется соотношение видов микрофлоры и, следовательно, формируются детерминированные нарушения барьерной функции эпителиальных клеток, что в итоге приводит к хроническому воспалению слизистой оболочки кишки [192].

Нарушению кишечного биоценоза в патогенезе как прогрессирующих, так и резистентных форм ЯК, отводится существенная роль. При изучении микробиоты у больных с воспалительными заболеваниями кишечника выявлено нарушение состава кишечной микрофлоры в виде преобладания *Proteobacteria* на фоне снижения количества бактерий рода *Firmicutes*.

Вследствие развития дисбаланса симбиотических отношений между кишечной микробиотой и интестинальным эпителием происходит ослабление защитной функции слизистого барьера, снижение продукции антимикробных пептидов и муцина. Это приводит к бактериальной

транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и развитию эрозивно-язвенных поражений кишечника.

В современных условиях целесообразно рассматривать проблему резистентности при ЯК с двух позиций. С одной стороны, развивается как локальный (кишечный), так и системный иммуновоспалительный ответ с тенденцией к хронизации и прогрессированию. С иной стороны, локальный кишечный дисбиоз зачастую потенцируется или формируется за счет применение ряда патогенетически обоснованных лекарственных средств, к которым относятся как ГКГ, так и кишечные противовоспалительные и противоицитокиновые средства и, конечно же, иммунодепрессанты.

Сегодня до конца не ясно, эти классы лекарственных средств инициируют сами нарушения микробиологических процессов толстого кишечника или они лишь усиливают изначальные нарушения, составляющие основу ЯК.

Описаны механизмы, посредством которых изменения в микробиоценозе способны утяжелять течение основного заболевания, создавая условия для прерывания ремиссии. К ним относятся влияние бактериальных эндотоксинов и продуктов метаболизма микроорганизмов, микробная сенсibilизация, нарушение синтеза секреторного иммуноглобулина А, стимуляция образования провоспалительных цитокинов [314-316].

Прекращение всасывания и утилизации жирных кислот колоноцитами при наличии воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки приводит к накоплению этих соединений в просвете толстой кишки, что способствует подавлению симбионтной флоры.

Формируется порочный круг, когда иммунно-воспалительные процессы в слизистой оболочке толстой кишки и нарушения в микробиоценозе поддерживают существование друг друга [319].

Изменения в составе кишечной микрофлоры способствуют появлению антител к бактериальным антигенам, перекрестно реагирующим с эпителиальными клетками толстой и тонкой кишки. Токсины бактерий и продукты их метаболизма нарушают функцию толстой кишки, подавляют регенерацию эпителия и увеличивают антигенную нагрузку на иммунную систему, ассоциированную с кишечником [42].

Участие кишечной микрофлоры в патогенезе ЯК (извращение иммунного ответа, нарушение трофики колоноцитов вследствие нарушения взаимоотношений между просветной микрофлорой и иммунной системой) послужили основанием для экспериментального изучения возможности применения пробиотических препаратов при данном заболевании [42].

Обсуждается участие симбиотических бактерий в патогенезе ЯК. Полагают, что в основе ЯК лежит избыточная агрессивность Th1/Th17-реакций в ответ на субпопуляцию просветных симбиотических бактерий при наличии предрасположенности у хозяина, детерминированной генами, кодирующими иммунный ответ, барьерную функцию слизистой оболочки или клиренс бактерий.

Дебют и/или реактивация воспалительного процесса запускаются стимулами, поступающими из внешней среды, которые вызывают временное повреждение кишечного барьера и инициируют воспаление. Дебют воспалительного процесса запускаются стимулами, поступающими из внешней среды, которые вызывают временное повреждение кишечного барьера и инициируют воспаление.

Наличие полиморфизма генов лизиса бактерий и общности между клиническими и патологическими особенностями болезни Крона и гранулематозного воспаления, развивающегося из-за первичных дефектов фагоцитарной функции, привело к возникновению гипотезы о том, что нарушение врожденных иммунных реакций может вызывать активацию патогенных Т-клеточных реакций, имеющую место при болезни Крона.

Видоизменение элиминации фагоцитированных бактерий макрофагами или нарушение хемотаксиса и функции нейтрофилов приводят к постоянной стимуляции компенсаторных эффекторных Th1/Th17-реакций бактериальными антигенами с последующим повреждением ткани кишечника.

Существует огромное количество разнообразных факторов внешней среды тем или иным образом, влияющим на процессы роста/восстановления/видоизменения кишечной микрофлоры. К ним относятся как пищевые продукты, так и медикаменты, в том числе и нестероидные противовоспалительные препараты, курение и стресс. Полагают, что пищевые компоненты тоже влияют на состав кишечной микрофлоры, метаболическую активность и иммунную функцию слизистой оболочки, что впоследствии приводит к развитию/поддержанию хронического воспаления кишечника.

В таблице 4.7 представлена частота степеней дисбиоза кишечника в зависимости от разных режимов лечения. При характеристике 1 степени дисбиоза оказалось, что в 1-ой группе наблюдения на 1-м этапе было 13,9% пациентов, на 2 и 3 – 0 и только на 4-м – 12,5%. 2-я степень в этой же группе регрессировала от этапа к этапу (с 23,3% до 0). Напротив, частота 3-ей степени вначале увеличилась, а затем регрессировала. Аналогичная закономерность наблюдалась и для больных 4-ой степенью дисбиоза.

Из приведенных данных можно заключить, что среди пациентов с опухолевой трансформацией колита, развиваются выраженные дисбиотические нарушения, характеризующиеся 3 и 4 дисбиотической степенью. Максимальные нарушения развивались на 2 и 3 этапах и, очевидно, они были ассоциированы с хирургическим этапом лечения, большим объемом лекарственных препаратов (включая антибактериальные), последующей химиотерапией и длительным этапом реабилитации.

Таблица 4.7

Степени дисбиоза у больных резистентным ЯК под влиянием разных режимов терапии

Группы	Степени дисбиоза							
	1-я степень				2-я степень			
	I этап	II этап	III этап	IV этап	I этап	II этап	III этап	IV этап
1-я	6(13,9%)	-	-	1(12,5%)	10(23,3%)	5(12,2%) ¹¹⁾	2(13,3%) ¹²⁾¹⁴⁾	-
2-я	6(13,6%)	4(11,4%) ¹¹⁾	2(13,3%) ¹²⁾¹⁴⁾	1(4,2%) ¹³⁾¹⁵⁾	13(29,5%) ¹⁾	11(31,4%) ¹⁾¹¹⁾	10(33,3%) ¹⁾¹²⁾	8(33,3%) ¹³⁾¹⁶⁾
3-я	12(26,7%) ⁵⁾	6(13,3%) ^{5) 11)}	4(10,0%) ⁵⁾¹²⁾¹⁴⁾	-	22(48,9%) ²⁾⁵⁾	23(51,1%) ²⁾⁵⁾	26(65,0%) ²⁾⁵⁾¹²⁾¹⁴⁾	20(64,5%) ⁵⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾
4-я	12(26,7%) ³⁾⁶⁾	12(26,7%) ⁶⁾⁸⁾	15(36,6%) ⁶⁾⁸⁾¹²⁾¹⁴⁾	15(42,8%) ³⁾⁶⁾¹³⁾¹⁵⁾	21(46,7%) ³⁾⁶⁾	20(44,4%) ⁶⁾⁸⁾	22(53,7%) ³⁾⁶⁾⁸⁾¹⁴⁾	20(57,1%) ⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾
5-я	11(26,2%) ⁴⁾⁷⁾	12(28,6%) ⁷⁾⁹⁾	14(34,1%) ⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾	15(42,9%) ⁴⁾⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾	22(52,4%) ⁴⁾⁷⁾	24(57,1%) ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	26(63,4%) ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾	20(57,1%) ⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾
	3-я степень				4-я степень			
1-я	11(25,6%)	17(41,5%) ¹¹⁾	5(13,3%) ¹²⁾¹⁴⁾	1(12,5%) ¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾	16(37,2%)	19(46,3%) ¹¹⁾	8(53,3%) ¹²⁾¹⁴⁾	7(87,5%) ¹³⁾
2-я	10(22,7%)	10(28,6%) ¹⁾	10(33,3%) ¹⁾	8(33,3%) ¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾	15(34,1%)	10(28,6%) ¹⁾¹¹⁾	8(26,7%) ¹²⁾¹⁴⁾	7(29,2%) ¹³⁾
3-я	5(11,1%) ²⁾⁵⁾	6(13,3%) ²⁾⁵⁾	7(17,5%) ²⁾⁵⁾¹²⁾	10(32,3%) ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾	6(13,3%) ²⁾⁵⁾	10(22,2%) ²⁾¹¹⁾	3(7,5%) ²⁾⁵⁾¹²⁾¹⁴⁾	1(3,2%) ²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾
4-я	6(13,3%) ^{3) 6)}	8(17,8%) ^{3)6)8) 11)}	4(9,7%) ³⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁾¹⁴⁾	-	6(13,3%) ³⁾⁶⁾	5(11,1%) ⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	-	-
5-я	6(14,3%) ⁴⁾⁷⁾	6(14,3%) ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	1(2,3%) ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾	-	3(7,1%) ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾	-	-	-

Примечания:

1. В таблице приведен процент по отношению к численности больных в группах больных на этапах наблюдения: группа 1 (этап 1 - 43; этап 2 - 41; этап 3 - 15; этап 4 - 8 человек); группа 2 (этап 1 - 44; этап 2 - 35; этап 3 - 30; этап 4 - 24 человека), группа 3 (этап 1 - 45; этап 2 - 45; этап 3 - 40; этап 4 - 31 человек), группа 4 (этап 1 - 45; этап 2 - 45; этап 3 - 41; этап 4 - 35 человек), группа 5 (этап 1 - 42; этап 2 - 42; этап 3 - 41; этап 4 - 35 человек);

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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Несмотря на это, нарушения микробного пейзажа толстого кишечника продолжали усугубляться, что характеризовалось значительным преобладанием среди пациентов 4-ой степени дисбиоза. У представителей 2-ой группы частота 1-ой и 2-ой степени дисбиоза постепенно уменьшалась, а частота 3-ей степени увеличивалась. Частота 4-ой степени на этапах лечения практически осталась без изменений. В этой группе в целом изменения менее значимые, чем в 1-ой и, так же, как в предыдущей группе, обусловлены хирургическим этапом и последующим этапом реабилитации. Вместе с тем, в группе 2 изменения кишечной флоры как изначально, так и в процессе наблюдения относились к выраженным без существенной позитивной динамики. В группе 3 частота 1-ой и 4-ой степени дисбиоза снижалась плавно. Частота 2-й и 3-ей степени, напротив, увеличивалась. Таким образом, традиционное консервативное лечение способствовало стабилизации кишечного биоценоза на уровне 2-3 степени. У представителей 4-ой группы отмечен рост частоты показателей у пациентов с 1-ой и 2-ой степенью и регрессирование с 3-ей и в большей степени с 4-ой степенью дисбактериоза. Исходя из этого, можно полагать, что на фоне лечения и последующей длительной реабилитации наблюдалось видоизменение тяжести кишечного дисбиоза в сторону уменьшения тяжести его проявлений. В 5-ой группе наблюдения так же, как и в предыдущей группе при 1-ой и 2-ой степени дисбиоза отмечен рост частоты данного признака. При 3-ей степени наблюдается более выраженный регресс с 14,3% до 0, а при 4-ой степени дисбиоза с 7,1% до 0 уже начиная со 2-го этапа лечения. Таким образом, в группах 4 и 5 получены позитивные сдвиги, характеризующиеся уменьшением выраженности критических степеней дисбиоза (3 и 4) и увеличения 1 и 2. Более выражена такая динамика отмечена у представителей группы 5, у которых 4-ой степени не наблюдалось, начиная с этапа 2, а 3-ей – начиная с этапа 4. В таблице 4.8 представлена динамика содержания представителей микробиоты кишечника у больных резистентным ЯК под влиянием разных режимов терапии.

Таблица 4.8

**Динамика содержания представителей микробиоты кишечника у больных
больных резистентным ЯК под влиянием разных режимов терапии (M±m), lg КОЕ/г**

Показатели	Группы больных					Этапы обсле- дования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Бифидобактерии	6,01±0,02 ¹¹⁾	6,53±0,08 ¹⁾¹¹⁾	7,80±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	7,82±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	7,81±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
Лактобактерии	4,88±0,04 ¹¹⁾	5,14±0,06 ¹⁾¹¹⁾	6,22±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	6,20±0,08 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	6,21±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
Бактероиды	4,51±0,02 ¹¹⁾	5,11±0,03 ¹⁾¹¹⁾	6,18±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	6,21±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	6,17±0,02 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
Энтерококки	5,08±0,09 ¹¹⁾	5,39±0,02 ¹⁾¹¹⁾	5,89±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,90±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,89±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
КПНФА	3,10±0,03 ¹¹⁾	3,24±0,07 ¹⁾¹¹⁾	3,53±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	3,54±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	3,52±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
КПСФА	5,11±0,05 ¹¹⁾	5,23±0,03 ¹¹⁾	5,48±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,47±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,48±0,09 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
Стафилококки	3,90±0,01 ¹¹⁾	3,80±0,02 ¹⁾¹¹⁾	3,21±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	3,32±0,06 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	3,33±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	
Candida	1,62±0,02 ¹¹⁾	1,60±0,07 ¹⁾¹¹⁾	1,50±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	1,48±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	1,49±0,01 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
Бифидобактерии	5,69±0,01 ¹¹⁾¹²⁾	5,84± 0,02 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	7,61±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	7,66±0,03 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	7,65±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹²⁾	II
Лактобактерии	4,18±0,03 ¹¹⁾¹²⁾	4,25±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	6,13±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	6,15±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	6,18±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
Бактероиды	4,20±0,01 ¹¹⁾¹²⁾	4,70±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	5,92±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	6,01±0,06 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	6,11±0,09 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
Энтерококки	4,76±0,04 ¹¹⁾¹²⁾	5,12±0,05 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	5,66±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	5,80±0,13 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	5,84±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
КПНФА	2,88±0,03 ¹¹⁾¹²⁾	2,91±0,08 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	3,35±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	3,40±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	3,43±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
КПСФА	4,55±0,05 ¹¹⁾¹²⁾	4,79±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	5,13±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	5,34±0,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	5,46±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
Стафилококки	2,82±0,06 ¹¹⁾¹²⁾	3,14±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	3,27±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	3,23±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	3,28±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
Candida	1,01±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	1,51±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	1,58±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	1,50±0,05 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	1,41±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
Бифидобактерии	5,60±0,04 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,86±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	7,51±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	7,70±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	7,78±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
Лактобактерии	4,26±0,06 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4,53±0,08 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	6,18±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	6,22±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	6,28±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
Бактероиды	4,22±0,01 ¹³⁾¹⁵⁾	4,33±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,99±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	6,10±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	6,29±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
Энтерококки	4,88±0,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,25±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,75±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,88±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,95±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
КПНФА	3,02±0,03 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,14±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,44±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,47±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,60±0,03 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
КПСФА	4,70±0,05 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4,89±0,05 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,24±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,42±0,03 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,57±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
Стафилококки	2,99±0,06 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,25±0,08 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,54±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,36±0,08 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,39±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
Candida	1,49±0,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	1,58±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	1,66±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	1,20±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	1,12±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	

Продолжение табл. 4.8

Бифидобактерии	5,66±0,01 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	5,90±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	7,85±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	7,90±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	8,14±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	IV
Лактобактерии	4,68±0,08 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,79±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,40±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,53±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,98±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
Бактероиды	4,51±0,01 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,89±0,09 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,08±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,19±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,41±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
Энтерококки	5,09±0,07 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,42±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,95±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,08±0,06 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	6,24±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
КПНФА	3,10±0,03 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,21±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,59±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,70±0,08 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,81±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
КПСФА	4,77±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,99±0,05 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,38±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,56±0,05 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,66±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
Стафилококки	3,20±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,24±0,09 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,44±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,11±0,07 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,01±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
Candida	1,68±0,02 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	1,59±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	1,50±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	1,02±0,01 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,88±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечания:

1. Аббревиатуры: КПНФА – кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью, КПСФА – кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью;

2. Показатели содержания представителей микробиоты кишечника у здоровых людей: бифидобактерии – 12,8±0,09, лактобактерии – 10,11±0,08, бактериоиды – 8,51±0,13, энтерококки – 7,45±0,29, КПНФА – 6,24±0,19, КПСФА – 5,96±0,12, стафилококки – 1,3±0,06, candida – 0,81±0,02 lg КОЕ/г.

3. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Как оказалось, у всех пациентов имел место дисбиоз по сравнению с группой здоровых людей. При этом у больных отмечено двукратное уменьшение титра бифидобактерий, КПНФА, КПСФА и бактероидов, 2,5 кратное снижение лактобактерий, на фоне 3-х кратного преобладания стафилококков и 2-кратного превосходства кандиды. Таким образом, у больных имеет место стафилококково-кандидозный дисбиоз с дефицитом сапрофитной кишечной флоры. Следует отметить, что 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, что по нашему мнению связано как с тяжестью самого дисбактериоза, так и хирургического и специального лечения с длительным использованием, как антибактериальных средств, так и химиопрепаратов на разных этапах наблюдения. 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.

У больных ЯК поражение большей частью локализуется в областях с наивысшими концентрациями преимущественно анаэробных бактерий в дистальных отделах подвздошной кишки и толстой кишке. Флагеллин симбиотических видов клостридий представляет собой основной антиген при экспериментальном колите в СЗН/HeJ Big - мышинной модели, а также при болезни Крона у человека, при которой приблизительно у 50% пациентов имеются положительные серологические реакции на этот специфический флагеллин [30]. Более того, колит может передаваться с флагеллин-специфическими линиями CD4 Т-клеток мышам-реципиентам с иммунодефицитом. Компоненты клеток симбиотических бактерий могут активировать как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ, что сопровождается индукцией регуляторных (протективных) и эффекторных иммунных клеток. Реакции врожденного иммунитета стимулируются Toll-подобными рецепторами, которые представляют собой связанные с мембранами рецепторы для широкого спектра продуктов жизнедеятельности бактерий и вирусов. Связывание этих рецепторов стимулирует выработку сигнала через адаптерные молекулы и киназы в NF- κ B и митогенактивируемых протеинкиназных реакциях.

Энтероадгерентные/инвазивные *E. coli* (ЭАКП/ЭИКП) обладают адгезией к эпителию, проникают в него и персистируют в эпителиоцитах и макрофагах [42]. Факторы вирулентности и молекулярные механизмы, способствующие адгезии к эпителию, инвазии и персистенции бактерий, изучаются в замечательных исследованиях *in vitro*. Различные штаммы *E.*

coli индуцируют развитие экспериментального колита различной степени выраженности у моноассоциированных мышей с нокаутом гена IL-10 [67]. В этих исследованиях случайным образом изолированный мышинный фекальный штамм *E. coli*, обозначаемый NC101, индуцировал развитие колита.

Полагают, что длительный контакт с ассоциированными со слизистой оболочкой и внутриклеточными симбиотическими бактериями приводит к развитию агрессивных антибактериальных Th1- и Th17-опосредованных иммунных реакций, вызывающих развитие хронического воспаления кишечника [17]. Считается, что существует как минимум два механизма усиления/активации контакта с бактериями. К первому относится колонизация симбиотическими бактериями, экспрессирующими факторы вирулентности, способствующие просветному росту на фоне воспаления, адгезии к кишечным эпителиоцитам, инвазии и устойчивости к внутриклеточному лизису. Ко второму относят генетически детерминированные врожденные дефекты лизиса бактерий и барьерной функции слизистой оболочки.

Механизмы индукции воспаления с участием микробной флоры толстого кишечника: нарушение состава ($\uparrow$ агрессивных/протективных бактерий), нарушение выработки масляной кислоты, недостаток протективных (иммуносупрессивных) видов бактерий или веществ, выработка сероводорода и нитратов, блокирующих метаболизм масляной кислоты и вызывающих нарушение барьерной функции [126].

Исследования, проведенные на животных моделях, показывают, что некоторые бактериальные штаммы являются вредоносными, в то время как другие обладают протективным эффектом, а многие из них не являются ни агрессивными, ни полезными [110].

Дисбиоз может вызывать воспаление кишечника за счет различных механизмов. Нарушение продукции масляной кислоты и других

короткоцепочечных жирных кислот может приводить к глубокому нарушению функции эпителия и барьерных свойств слизистой оболочки.

Механизмы индукции воспаления: нарушение состава ($\uparrow$ агрессивных/протективных бактерий), нарушение выработки масляной кислоты, недостаток протективных (иммуносупрессивных) видов бактерий или веществ, выработка сероводорода и нитратов, блокирующих метаболизм масляной кислоты и вызывающих нарушение барьерной функции. В развитии болезни Крона и ЯК могут быть задействованы оба механизма с развитием воспаления, вызванного условно патогенными штаммами *E. coli*, способными к индукции заболевания у генетически предрасположенных лиц с дефектами врожденного иммунитета, но не вызывающими заболевания у здоровых людей.

Исследования, проведенные на животных моделях, показывают, что некоторые бактериальные штаммы являются вредоносными, в то время как другие обладают протективным эффектом, а многие из них не являются ни агрессивными, ни полезными [42].

Способность кишечной микрофлоры вырабатывать токсические метаболиты может иметь значение в патогенезе язвенного колита. Анаэробные бактерии могут вырабатывать окись азота и сероводород из азота и серы пищи соответственно. Оба этих вещества способны блокировать β -окисление масляной кислоты и нарушать синтез липидов и белков эпителиоцитами толстой кишки, что может приводить к повреждению слизистой оболочки и нарушению ее проницаемости. Это повреждение слизистой оболочки затем может приводить к транслокации бактерий и активации иммунных клеток собственной оболочки, в особенности атипичных натуральных киллерных (NK) Т-клеток, вырабатывающих IL-13, которые предположительно опосредуют развитие воспаления у пациентов с ЯК. Эти нарушения метаболизма в сочетании с первичными генетическими дефектами барьерной функции эпителия или его регенеративной способности и утратой толерантности к симбиотическим бактериям или

собственным антигенам может приводить к развитию/хронизации ЯК. Кишечные бактерии также могут вырабатывать активные формы кислорода, способные вызывать повреждение тканей, в особенности у лиц с нарушением деградации метаболитов кислорода. Наконец, аномальные реакции эндосомального стресса, вызванные полиморфизмом гена XBP1, могут индуцировать повреждение эпителия, и их развитие связывают с ЯК [319].

Бактериальные антигены и продукты метаболизма являются ключевыми активаторами хронического воспаления и нарушения барьерной функции при ЯК, а терапевтическое управление кишечной микрофлорой путем избирательной коррекции полезных и вредных видов бактерий за счет применения антибиотиков, пробиотиков и/или пребиотиков может обратить вспять воспалительную реакцию и восстановить гомеостаз слизистой оболочки [334]. Определенные пробиотики, в частности, *E. coli* Nissle и VSL3, могут быть эффективными в отношении снижения частоты рецидивов ЯК. Назначение VSL3, комбинации из 8 различных видов пробиотических бактерий, может предотвратить рецидив и, возможно, дебют резервуарного илеита после колэктомии.

На сегодняшний день патогенез ЯК представляется сложными взаимосвязями между генетической, предрасположенностью, провоцирующими факторами внешней среды, бактериальными антигенами и адьювантами и эффекторным иммунным ответом. При этом данные факторы должны воздействовать одновременно, потому что ни одного из этих компонентов недостаточно для того, чтобы вызвать хроническое рецидивирующее воспаление [78; 90].

При дисбиозе происходит появление и размножение патогенных микроорганизмов, снижение полезных свойств нормальной микрофлоры, таких как защитная функция (за счет бактериального антагонизма), формирование иммунитета, обеспечение нормальной перистальтики, метаболизм пищевых канцерогенов, синтез витаминов В и К, участие в процессах пищеварения, конверсия про-лекарств и многие другие.

Наличие кишечного дисбиоза создает условия для повреждения кишечника в виде различной степени выраженности воспаления и деструкции (от микроскопических на клеточном уровне до видимых глазом на тканевом). Доказано, что при дисбиотических нарушениях происходит трансформация условно патогенных микроорганизмов в патогенные (в том числе развитие синдрома избыточного бактериального роста). Дисбиотические нарушения также являются существенной составляющей для развития воспалительных заболеваний кишечника – ЯК [106].

ЯК ассоциируют с такими микроорганизмами, как *E. coli*, штаммами *Bacillus* и *Fusobacterium varium* [42]. При болезни Крона в слизистой оболочке кишечника обычно обнаруживают *Mycobacterium paratuberculosis*, штаммы *Pseudomonas* и *Listeria*. Наряду с наличием генетической предрасположенности при воспалительных заболеваниях кишечника основная повреждающая роль принадлежит кишечной палочке с измененными свойствами. Мутации определенных генов создают условия для усиленного размножения последней в толстом кишечнике, что, в свою очередь, приводит к усиленной выработке мутантных рецепторов и иммунному повреждению ткани кишечника. При этом предполагается следующая этапность поражения кишечника: наследственно опосредованная патологическая выработка рецепторов CECAM6 создает условия для усиленной колонизации в кишечнике бактерий *E. Coli* и их адгезии. При этом бактерии имеют более агрессивные свойства — способность проникать через кишечный эпителий внутриклеточно. Внутри макрофагов происходит их размножение и репликация. В свою очередь, макрофаги, инфицированные *E. coli*, активируют синтез $\text{TNF-}\alpha$ — мощнейшего цитокина, являющегося активатором воспаления. Именно это звено патогенеза послужило основой для разработки наиболее эффективного сегодня способа лечения — биологической (антицитокиновой) терапии ингибиторами провоспалительных цитокинов для пациентов с данной патологией. Однако антицитокиновая терапия направлена исключительно на устранение

последнего звена в цепочке перечисленных выше патологических процессов.

Одним из наиболее перспективных направлений считается изучение возможности воздействия на более раннее патологическое звено заболеваний - кишечные микроорганизмы, то есть устранение имеющегося кишечного дисбиоза путем экзогенного введения специальных средств - пробиотиков и пребиотиков (лекарственных препаратов и продуктов питания).

К иммунологическим механизмам пробиотиков относят следующие: активация локальных макрофагов для дальнейшей презентации антигена В-лимфоцитам; увеличение синтеза секреторного иммуноглобулина А; модуляция содержания цитокинов; индукция развития гипореактивности к пищевым аллергенам.

К неиммунологическим механизмам относятся: изменение местного уровня рН, создание неблагоприятных условий для развития патогенных микроорганизмов; продуцирование бактериоцинов, ингибирующих рост патогенной микрофлоры; удаление свободных радикалов; стимуляция продукции муцина СО кишечника; улучшение функционирования интестинального барьера; конкуренция за адгезию с патогенами; модификация патогенных бактериальных эндотоксинов.

К иммунологическим механизмам пребиотиков относят: увеличение синтеза секреторного IgA; модуляцию содержания цитокинов. К неиммунологическим (метаболическим): продукцию короткоцепочечных жирных кислот; ускорение метаболизма липидов; ускорение всасывания ионов кальция, железа, магния [110].

Определены клинически значимые эффекты про- и пребиотиков: угнетение роста патогенных микроорганизмов (уменьшение колонизации); улучшение барьерной функции эпителия слизистой оболочки; иммунорегуляция; регуляция секреции провоспалительных цитокинов и продуктов перекисного окисления липидов; улучшение моторной функции кишечника; снижение газообразования; изменение нейротрансмиссии в

кишечнике (*L. Acidophilus*). При этом, микроорганизмы, входящие в состав пребиотика должны быть живыми; содержание микроорганизмов в препарате должно сохраняться примерно на одном уровне в течение всего срока годности, минимально варьировать в различных партиях препарата; препарат должен подтвердить эффективность и безопасность в клинических исследованиях.

Дисбиотические изменения в подавляющей части случаев ЯК сопровождались снижением количества бифидо- и лактобактерий, лактозопозитивной кишечной палочки. Отмечалось увеличение количества представителей условно-патогенной флоры, а в ряде случаев — повышение титров протей, стафилококка, грибов. У обследованных пациентов лишь в единичных случаях наблюдался рост гемолитической кишечной палочки, клебсиелы.

Практически у всех пациентов с язвенным колитом наблюдалось изменение соотношения анаэробной и аэробной флоры в сторону увеличения последней. При исследовании кишечной микрофлоры у всех пациентов ЯК выявлены дисбиотические изменения, которые в большинстве случаев были представлены дисбиозом II и III степени.

Было показано, что пробиотики способны улучшать иммунологический барьер слизистой оболочки толстой кишки преимущественно за счет увеличения синтеза секреторного IgA. Особенно важной в отношении язвенного колита является способность пробиотических препаратов снижать продукцию интерлейкина-4, являющегося маркером иммунологической реакции T_H2 -типа, гиперактивация которой имеется при этом заболевании. Использование пробиотиков на основе бифидобактерий и лактобацилл позволяло снизить уровень экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8 [254].

К дисбиозу нередко приводит длительный прием ГКГ (увеличивают рост грибов рода *Candida*), цитостатиков (повреждают кишечный эпителий, нарушая адгезию бактерий), холинолитиков, антисекреторных,

психотропных, слабительных препаратов, гормональных контрацептивов и др. «Лекарственные» дисбактериозы отличаются наибольшей стабильностью и тяжестью проявлений [116].

Таким образом у больных резистентных ЯК развиваются тяжелые нарушения кишечного бактериального биоценоза преимущественно 3 и 4 степени, характеризующиеся значительным угнетением бифидо-, лакто-, бактероидной флоры и кишечной палочки на фоне преобладания стафилококковой и грибковой.

Такой дисбаланс имеет зависимость от категории пациентов. Так, у лиц с предопухоловой трансформацией заболевания наблюдается наиболее тяжелые нарушения баланса сапрофитной и патогенной микрофлоры, причем ситуация усугубляется в процессе использования лечения, практически без тенденции к восстановлению.

У больных, подвергшихся хирургическому лечению ситуация близка к предыдущей группе. Наиболее выраженная степень дисбаланса наблюдается в представителей «хирургических» групп на фоне или после лечения (2-4 этапы наблюдения), что свидетельствует о появлении дополнительных факторов агрессии по отношению к микробному пейзажу кишечника. Традиционное медикаментозное лечение у представителей 3-ей группы в основном сопровождалось угнетением бифидо-, коли- и лактобактериальных «ростков» с активацией стафилококковых и кандидозных, хотя такой процесс и имел существенно менее выраженные изменения, чем у пациентов 1 и 2 групп.

В 4-ой группе больных наметилась тенденция к восстановлению бактериального дисбаланса, максимальный эффект которого удалось достичь у представителей 5-ой группы. Вместе с тем, ни в одной из групп больных (в том числе и в 5-ой) не были получены результаты в процессе лечения, соответствующие здоровым людям. Имела лишь тенденция, приближающая результаты лечения к физиологическим значениям.

4.3. Роль ауто- и мультиимунных реакций

Кишечник является мощным лимфоидным органом, обеспечивающим как системную, так и локальную иммунологическую защиту [47]. В нем расположены лимфатические фолликулы, пейеровы бляшки, развита сеть лимфатических сосудов, которые обеспечивают не только местную иммунологическую защиту, но и через сеть сосудистых и лимфатических капилляров и совместно с ними – системную.

У взрослых в желудочно-кишечном тракте обнаруживаются иммуноглобулины всех классов. В тощей кишке на 1 мм³ ткани приходится 350 000 клеток, секретирующих IgA, 50 000 - секретирующих IgM, 15 000 - IgG, 3000 - IgD, соотношение клеток, продуцирующих IgA, M и G, составляет 20:3:1. Стенка кишечника способна синтезировать до 3 г Ig в день. В норме преобладающим среди классов Ig в кишечнике является секреторный IgA, причем, между его уровнями в крови и кишечнике не установлено достоверной разницы. Он играет основную роль в специфической гуморальной защите слизистой оболочки, покрывая последнюю и препятствуя присоединению микробов к эпителию, нейтрализуя вирусы, задерживая проникновение в кровь растворимых антигенов [62].

Бактерицидная функция IgA реализуется в присутствии лактоферрина, который оказывает бактериостатическое действие на многие патогенные и условно-патогенные бактерии [89].

Способность к миграции и рециркуляции, как уже отмечалось, является характерной особенностью всех иммунокомпетентных клеток человека и высших животных. Эти клетки постоянно находятся в движении, обмениваясь между собой информацией и выискивая чужеродные субстанции. Антиген из просвета кишечника доставляется с помощью М-клетки в пейерову бляшку. Там с помощью макрофагов он представляется Т- и В-лимфоцитам [207]. Последние активируются, покидают пейерову бляшку

и по афферентному лимфатическому протоку попадают в мезентериальный лимфоузел. Из этого лимфоузла они мигрируют в кровь и, как правило, на некоторое время поселяются в селезенке. Оттуда Т- и В-лимфоциты снова поступают в кровь и селективно располагаются в органах желудочно-кишечного, дыхательного, урогенитального тракта и в экзокринных секреторных железах - слезных, слюнных, молочных. Т-лимфоциты преимущественно располагаются в эпителиальном слое, а В-лимфоциты - в L. ргоргіа, где они дифференцируются в плазматиты, синтезирующие секреторный IgA.

Пейеровы бляшки тонкого кишечника являются важным (но не единственным) источником плазматитов, синтезирующих IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. Это дало основание для выделения особого, относительно автономного органа иммунитета - лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa-associated limfoid tissue - MALT) [256]. Стимуляция иммунокомпетентных клеток пейеровых бляшек может вести к активации иммунной системы не только желудочно-кишечный тракт, но и легочного, урогенитального трактов и т.д. Другой важнейшей особенностью функционирования иммунной пищеварительной системы является система секреторного IgA. Он обладает рядом важных свойств, от которых зависит его способность защищать слизистые оболочки от чужеродных агентов антигенной природы: высокой устойчивостью к протеазам, что делает возможным его функционирование в секретах слизистых оболочек; неспособностью связывать компоненты комплемента, что ведет к отсутствию повреждающего действия комплекса антиген-антитело на слизистые; способностью препятствовать адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов на эпителий слизистых оболочек, что блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма. Антиадгезивные свойства IgA лежат в основе его антибактериальных, антивирусных, антиаллергенных свойств. В настоящее время установлены основные причины преимущественного

синтеза IgA в пищеварительном тракте как обычными, так и В-1-лимфоцитами. Для первых таких причин, по крайней мере, три: быстрое переключение генов с синтеза IgM на синтез IgA в активированных В-лимфоцитах пейеровых бляшек под влиянием трансформирующий фактор роста-бета - цитокина, синтезируемого TH2-лимфоцитами [49]. Таким свойством этот цитокин обладает только в пищеварительном тракте.

«Феномен хоминга», т.е. преимущественное поселение в L. propria кишечника и слизистых оболочек других органов предшественников IgA-продуцентов, активированных в пейеровых бляшках и мигрировавших в кровотоки [209]. Преобладание в L. propria кишечника TH2-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5 и необходимых для терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-продуценты. Действие этих цитокинов является также и главной причиной преимущественного синтеза в L. propria кишечника IgA В-1 лимфоцитами, мигрирующими сюда из перитонеальной полости. Под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-5 у них происходит переключение генов с синтеза низкоаффинного IgM на синтез высокоаффинного IgA. В-лимфоциты в L. propria происходят из 2-х различных источников: пейеровых бляшек и перитонеальной полости, и цитокины, продуцируемые в этом участке кишечника, являются ответственными за их преимущественную дифференцировку в IgA-продуценты.

Вне зависимости от причин понижение продукции секреторного IgA будет вести к повышенному проникновению во внутреннюю среду организма микробных антигенов и при наличии перекрестно реагирующих субстанций развитию на них аутоиммунного ответа. Повышенный поток микробных антигенов и токсинов может также вести к активации "дремлющих" клонов иммунокомпетентных лимфоцитов, обладающих потенциальной способностью продуцировать аутоантитела. При отсутствии микробной стимуляции клетки-предшественники, ответственные за аутоиммунный процесс, не функционируют.

Цитокины принимают участие в регуляции развития воспаления и иммунного ответа [126]. Выделяют два основных направления биологического воздействия цитокинов: защита от инфекционных агентов и восстановление поврежденных тканей. В костном мозге, в тимусе и лимфоидных органах постоянно происходит спонтанный синтез цитокинов, выполняющих функции ростовых факторов, которые связываются с рецепторами на клетках-предшественниках, стимулируя процессы их пролиферации и дифференцировки. В очаге инфекции бактериальные компоненты и продукты, взаимодействуя с паттернраспознающими рецепторами (Toll-рецепторами), индуцируют синтез макрофагами так называемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО, хемокины), которые связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. Их основные функции: активировать эндотелий, что приводит к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезивных молекул и усилению прокоагулянтной активности, усилить приток лейкоцитов из кровяного русла в очаг инфекции, активировать синтез фагоцитирующими клетками бактерицидных молекул - супероксидных и нитроксидных радикалов. В процессе воспаления те же макрофаги начинают продуцировать противовоспалительные цитокины - ИЛ-10, -13, трансформирующий ростовой фактор, которые связываются со своими рецепторами на клетках, посылая к ядру сигналы ингибирования функций фагоцитирующих клеток, в том числе продукции провоспалительных цитокинов. Цитокины, контролирующие силу и форму специфического иммунного ответа, продуцируются Th1 (гамма-интерферон и туморнекротизирующий фактор бета) или Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) [142]. Первая группа цитокинов обеспечивает перевес клеточного иммунного ответа над гуморальным, а вторая обеспечивает перевес гуморального иммунного ответа над клеточным.

Сегодня считается, что одним из патогенетических механизмов, запускающих сложные многоуровневые процессы поражения как локальной,

так и системной иммунной системы является комменсальная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности. Они служат в качестве аутоантигенов, а развитие воспаления происходит за счет потери толерантности к веществам нормальной кишечной флоры, которые обычно безвредны [42]. Частота нарушений микробиоты при ЯК достигает 66-93% [319].

Аутоиммунизация, а также высокая концентрация ЦИК свидетельствует о селективной утрате иммунологической толерантности, что в конечном итоге приводит к интенсивному воспалительному процессу [47].

В слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК в значительном количестве содержатся долго живущие IgG-продуцирующие плазматические клетки, а также полиморфноядерные лейкоциты, которые продуцируют большое количество металлопротеиназ, вызывающих деструкцию внеклеточного матрикса и базальных мембран [17].

Макрофаги также являются одним из основных клеточных элементов воспалительного инфильтрата. Первые происходят из циркулирующих моноцитов, составляют 30-40% присутствующих в слизистой оболочке кишки макрофагов, развивают и поддерживают хронический воспалительный процесс в толстой кишке [94; 113].

Воспалительный инфильтрат кишечной стенки при ЯК представлен теми клетками (преимущественно нейтрофилами и моноцитами), которые мигрировали сюда из периферического кровотока. Воспаление слизистой оболочки и/или ее некроз приводит к нарушению равновесия цитокинов, что и определяет особенности течения ЯК [125].

Изменения цитокиновой регуляции заключаются в увеличении продукции воспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α , а также интерлейкинов-1, -6, -8, -12 при снижении противовоспалительных интерлейкинов-4, -10, -11, а также выраженном дисбалансе регуляторных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-5.

Одним из наиболее активных цитокинов с провоспалительным действием является ФНО- α , который вместе с ИФ-гамма и ИЛ-1 опосредует ответы замедленной гиперчувствительности и активацию макрофагов [191].

При воспалении этот цитокин стимулирует Th1-хелперы и макрофаги, индуцирует системные реакции острой фазы с повышенным синтезом ИЛ-1, -2, -6, -8. Если повышение ИЛ-2 обеспечивает аутокринную стимуляцию Т-лимфоцитарной пролиферации и стимулирует рост В-лимфоцитов, функциональную активность естественных киллеров, приводит к активации макрофагов, а значит клональной пролиферации и дифференцировки лимфоцитов [94], то ИЛ-8 стимулирует хемотаксис и вызывает активацию Т-лимфоцитов с образованием кислородных радикалов и высвобождением лизосомальных ферментов.

Одним из основных методов исследования функциональной активности фагоцитов является тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Он основан на способности бесцветного НСТ восстанавливаться кислородными радикалами в темно-синий диформаза.

Фагоциты формируют первую линию защиты, так как в их задачу входит быстрое реагирование на повреждающий фактор и его уничтожение [17]. Именно макрофагам принадлежит одна из ключевых ролей в создании защиты организма от бактериальной инвазии.

Реализация этой функции осуществляется как за счет прямого механизма воздействия, так и с помощью непрямого механизма, а именно процессинга и представления антигенных детерминант Т-клеткам [61]. Фагоциты являются одними из главных клеток врожденного иммунитета.

В основе защитной функции клеток системы мононуклеарных фагоцитов лежит прямой механизм воздействия, а именно, фагоцитарный процесс, заключающийся в их способности распознавать, поглощать, убивать и переваривать микробные клетки. Внутриклеточная бактерицидность (киллинг) фагоцитов, то есть способность быстро и эффективно устранять

захваченные микроорганизмы, - неперенный этап, предшествующий их деградации.

Исходные значения НСТ-теста во всех группах больных имели высоко достоверные различия от здоровых по НСТ-тесту. Анализ состояния системного фагоцитоза, представленный в таблице 4.9, показал, что исходные показатели фагоцитарной активности в НСТ-тесте в группах больных разные. Так, в группе 1, величина НСТ-теста самая низкая среди всех групп больных. Несколько выше значение НСТ-теста у представителей 2-ой группы. Исходные величины НСТ-теста в группах 1 и 2 статистически достоверно отличаются не только от аналогичного значения у здоровых, но и от групп 3, 4 и 5.

Следует подчеркнуть, что наименьшее значение НСТ-теста в группе 1 сопряжено, прежде всего, с опухолевой трансформацией и более тяжелым течением язвенно-некротического процесса в условиях метаплазии. В качестве доказательства сказанного, целесообразно проследить динамику этого показателя на этапах лечения. Как оказалось, на 2-м («хирургическом») этапе лечения величина НСТ-теста снизилась еще больше. И хотя на этапе 3 была тенденция его увеличения, на финальном этапе наблюдения, т.е. на 4-м этапе фагоцитарная активность практически вернулась к исходной величине на этапе 1. Имела место лишь тенденция повышения НСТ-теста на 4-м этапе по отношению к 1-му. В группе 2 исходный процент восстановленного диформаза был статистически достоверно выше, чем в 1-ой группе, однако на 2-м этапе наблюдалось его достоверное снижение, которое сменилось на 3-м этапе тенденцией роста. На 4-м этапе наблюдения отмечен статистически достоверный прирост НСТ-теста до исходного значения. В группе 3 исходная величина НСТ-теста имела тенденцию к более высокому значению по сравнению с группой 2. В отличие от групп 1 и 2, в группе 3 не наблюдалось снижения величины данного показателя на этапах 2 и 3. Колебания величины НСТ-теста в группе 3 было незначительным с тенденцией к увеличению к концу периода наблюдения.

Таблица 4.9

**Динамика показателей фагоцитарной функции нейтрофилов у больных резистентным ЯК
под влиянием разных режимов терапии**

Показатели	Группы больных					Этапы обследования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
НСТ-тест, %	13,9±0,11 ¹¹⁾	18,7±0,09 ¹⁾¹¹⁾	19,4±0,18 ²⁾¹¹⁾	21,7±0,04 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	21,9±0,10 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	I
	9,4±0,08 ¹¹⁾¹²⁾	13,0±0,07 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	19,2±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	22,6±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	23,2±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	10,4±0,10 ¹¹⁾¹³⁾	14,1±0,14 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾	20,4±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	24,1±0,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	26,7±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	14,1±0,13 ¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	18,2±0,12 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	21,3±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	25,8±0,11 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	28,1±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV
ФАН 30 мин., %	10,1±0,80 ¹¹⁾	13,1±0,13 ¹⁾¹¹⁾	15,4±0,24 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	15,6±0,50 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	15,5±0,19 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	7,7±0,13 ¹¹⁾¹²⁾	10,1±0,15 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	16,7±0,18 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	17,7±0,18 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	18,7±0,20 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	8,0±0,14 ¹¹⁾¹³⁾	12,7±0,18 ¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾	18,0±0,22 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	20,9±0,26 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	23,1±0,24 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	15,2±0,92 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	17,2±0,20 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	19,2±0,19 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	23,3±0,16 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	26,2±0,33 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV
ФЧ 30 у.е.	5,5±0,20 ¹¹⁾	6,1±0,11 ¹¹⁾	7,2±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	7,1±0,06 ³⁾¹¹⁾	7,1±0,11 ⁴⁾¹¹⁾	I
	3,1±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	5,1±0,19 ¹⁾¹¹⁾	7,7±0,11 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	8,2±0,08 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	8,8±0,17 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	II
	3,5±0,07 ¹¹⁾¹³⁾	6,6±0,15 ¹⁾¹¹⁾	8,1±0,28 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	9,1±0,15 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾	9,7±0,10 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	4,6±0,13 ¹¹⁾¹⁴⁾	6,9±0,21 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾	9,1±0,20 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	10,9±0,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	11,3±0,18 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV
ФАН 90 мин., %	27,1±0,90 ¹¹⁾	29,4±0,24 ¹⁾¹¹⁾	33,4±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	33,5±0,30 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	33,9±0,11 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	20,5±1,15 ¹¹⁾¹²⁾	24,2±0,19 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	30,2±0,18 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	33,8±0,41 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	35,0±0,07 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	18,4±0,15 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	25,5±0,22 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾	34,6±0,22 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁵⁾	35,9±0,20 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	37,7±0,28 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	19,0±0,40 ¹¹⁾¹⁴⁾	26,0±0,50 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	35,9±0,55 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	37,5±0,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	39,9±0,31 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV

Продолжение табл. 4.9

ФЧ 90 у.е.	10,1±0,20 ¹¹⁾	11,2±0,38 ¹¹⁾	14,3±0,34 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	14,2±0,55 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	14,8±0,25 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	8,5±0,24 ¹¹⁾¹²⁾	10,7±0,39 ¹⁾¹¹⁾	14,6±0,18 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	16,5±0,19 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	17,7±0,27 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	7,1±0,51 ¹¹⁾¹³⁾	9,0±0,30 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾	15,4±0,24 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	18,6±0,18 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	20,0±0,19 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	9,9±0,16 ¹¹⁾¹⁷⁾	11,1±0,18 ¹⁾¹¹⁾¹⁷⁾	16,3±0,15 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	22,2±0,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	25,0±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV
ИЗФ, у.е.	0,54±0,07 ¹¹⁾	0,78±0,04 ¹⁾¹¹⁾	1,4±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	1,4±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	1,4±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	0,48±0,01 ¹¹⁾	0,66±0,02 ¹⁾¹¹⁾	1,4±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	1,6±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	1,8±0,07 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	II
	0,59±0,03 ¹¹⁾	0,82±0,02 ¹⁾¹¹⁾	1,5±0,08 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	1,9±0,04 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	2,3±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾	III
	0,88±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,99±0,05 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾	1,6±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,2±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	2,8±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV

Примечания:

1. Показатели у здоровых: НСТ-тест – 31,8±0,42%, ФАН 30 мин. 31,5±1,14, ФЧ 30 у.е. - 17,9±0,22, ФАН 90 мин. - 78,3±1,07%, ФЧ 90 - 37,8±1,40 у.е., ИЗФ – 5,9±0,02 у.е.;

2. Примечание (Тут и в табл. 5.2). 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

В группе 4 на всех 4-х этапах наблюдения прослеживалась вначале тенденция, а в последующем и достоверный прирост НСТ-теста. У представителей группы 5 установлен статистически значимый прирост этого показателя между всеми этапами наблюдения. Несмотря на это, ни на одном этапе величина НСТ-теста даже не приблизилась к аналогичному значению у практически здоровых людей.

Дальнейшее изучение состояния фагоцитоза, затронуло исследование не только качественных, но и количественных сторон этого процесса. Нами изучена фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) в разные временные промежутки. Так, 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 фагоцитарного числа (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, чем это наблюдалось при анализе ФАН 30. Все значения, полученные в данном исследовании, не зависимо от группы наблюдения 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 этом контексте, мы можем свидетельствовать о том, что у пациентов с признаками малигнизации и

последовавшего за этим лечением, наблюдается прогрессирующее угнетение фагоцитоза, обусловленные множеством как эндо- (опухолевая агрессия, воспаление, большой объем операции), так и экзогенных причин (лекарственная, химио-нагрузка, иммунодепрессанты). 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.).

В таблице 4.10 представлены результаты анализа влияния отдельных факторов на параметры фагоцитарных реакций у больных ЯК в условиях резистентности. В 1-ой группе наблюдения на параметры фагоцитоза оказывали влияние: механизмы малигнизации ($kKW=8,2$ $p=0,02$), большой объем оперативного вмешательства ($kKW=8,9$, $p=0,01$), последующая химиотерапия ($kKW=9,1$, $p=0,003$), наличие и тяжесть послеоперационных осложнений ($kKW=5,7$, $p=0,03$), продолжительная и комбинированная терапия антибиотиками ($kKW=4,5$, $p=0,04$), массивная инфузионная терапия в рамках пред- и послеоперационного периода ($kKW=6,8$, $p=0,02$), высокая степень активности язвенно-некротического процесса ($kKW=5,1$, $p=0,04$), медикаментозная и немедикаментозная резистентность ($kKW=6,9$, $p=0,01$ и $kKW=7,9$, $p=0,003$ соответственно). В группе 2 на показатели фагоцитарных реакций оказывали влияние большой объем хирургического вмешательства ($kKW=7,1$, $p=0,03$), наличие и тяжесть послеоперационных осложнений ($kKW=5,1$, $p=0,04$), активность ЯК ($kKW=5,9$, $p=0,03$), медикаментозная резистентность ($kKW=5,4$, $p=0,03$), немедикаментозная резистентность ($kKW=7,0$, $p=0,01$). В группе 3 на состояние фагоцитарной активности нейтрофилов влияли: активность заболевания ($kKW=4,8$, $p=0,04$), медикаментозная и немедикаментозная резистентность ($kKW=5,9$, $p=0,02$ и $kKW=5,6$, $p=0,02$ соответственно).

Таблица 4.10

Влияние (kKW) и достоверность влияния (p) отдельных факторов на показатели фагоцитоза у больных резистентным ЯК

Факторы	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Длительность ЯК	kKW=1,2 p=0,66	kKW=2,0 p=0,39	kKW=3,5 p=0,06	kKW=4,2 p=0,04	kKW=4,4 p=0,03
Признаки малигнизации	kKW=8,2 p=0,02	-	-	-	-
Большой объем оперативного лечения	kKW=8,9 p=0,01	kKW=7,1 p=0,03	-	-	-
Противоопухолевая химиотерапия	kKW=9,1 p=0,003	kKW=0,8 p=0,22	-	-	-
Послеоперационные осложнения	kKW=5,7 p=0,03	kKW=5,1 p=0,04	-	-	-
Антибактериальная терапия	kKW=4,5 p=0,04	kKW=3,2 p=0,09	-	-	-
Массивная инфузионная терапия	kKW=6,8 p=0,02	kKW=3,9 p=0,06	-	-	-
Активность ЯК	kKW=5,1 p=0,04	kKW=5,9 p=0,03	kKW=4,8 p=0,04	kKW=5,5 p=0,03	kKW=6,0 p=0,02
Медикаментозная резистентность	kKW=6,9 p=0,01	kKW=5,4 p=0,03	kKW=5,9 p=0,02	kKW=4,6 p=0,04	kKW=6,6 p=0,01
Немедикаментозная резистентность	kKW=7,9 p=0,003	kKW=7,0 p=0,01	kKW=5,6 p=0,02	kKW=5,1 p=0,03	kKW=4,7 p=0,04

В 4-ой группе наблюдения на состояние фагоцитарных реакций влияли: длительность и активность ЯК (kKW=4,2, p=0,04 и kKW=5,5 p=0,03 соответственно), медикаментозная и немедикаментозная резистентность (kKW=4,6, p=0,04 и kKW=5,1, p=0,03 соответственно). У представителей

группы 5 на фагоцитарную активность нейтрофилов достоверно оказывали влияние: длительность и активности ЯК ($kKW=4,4$, $p=0,03$ и $kKW=6,0$, $p=0,02$ соответственно), медикаментозная и немедикаментозная резистентность ($kKW=6,6$, $p=0,01$ и $kKW=4,7$, $p=0,04$ соответственно).

При оценке влияния отдельных классов лекарственных средств на параметры фагоцитоза оказалось, что достоверно активирующее воздействие показано только системных глюкокортикоидных гормонов в 4-ой группе наблюдения, а топических глюкокортикоидных гормонов в группах 3, 4 и 5 (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Влияние (kKW) и достоверность влияния (p) некоторых классов лекарственных средств на показатели фагоцитоза у больных резистентным ЯК

Классы лекарственных средств	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Системная глюкокортикоидные гормоны	$kKW=3,3$ $p=0,19\uparrow$	$kKW=3,6$ $p=0,07\uparrow$	$kKW=4,2$ $p=0,05\uparrow$	$kKW=4,0$ $p=0,04\uparrow$	$kKW=3,1$ $p=0,20\uparrow$
Топические глюкокортикоидные гормоны	$kKW=3,9$ $p=0,07\uparrow$	$kKW=4,4$ $p=0,05\uparrow$	$kKW=5,3$ $p=0,04\uparrow$	$kKW=5,6$ $p=0,03\uparrow$	$kKW=6,7$ $p=0,02\uparrow$
Аминосалицилаты	$kKW=2,5$ $p=0,28\uparrow$	$kKW=2,6$ $p=0,21\uparrow$	$kKW=2,8$ $p=0,17\uparrow$	$kKW=3,5$ $p=0,05\uparrow$	$kKW=3,9$ $p=0,04\uparrow$
Иммунодепрессанты	$kKW=5,1$ $p=0,02\downarrow$	$kKW=5,5$ $p=0,03\downarrow$	$kKW=6,8$ $p=0,01\downarrow$	$kKW=6,3$ $p=0,02\downarrow$	$kKW=5,1$ $p=0,03\downarrow$
Ингибиторы туморнекротического фактора альфа	$kKW=8,8$ $p=0,01\downarrow$	$kKW=10,7$ $p=0,001\downarrow$	$kKW=11,6$ $p=0,002\downarrow$	$kKW=10,1$ $p=0,001\downarrow$	$kKW=10,0$ $p=0,001\downarrow$
Противовирусные средства	$kKW=0,7$ $p=0,43\uparrow$	$kKW=1,2$ $p=0,24\uparrow$	$kKW=2,9$ $p=0,16\uparrow$	$kKW=3,3$ $p=0,05\uparrow$	$kKW=4,5$ $p=0,04\uparrow$
Озонотерапия	-	-	-	$kKW=3,9$ $p=0,04\uparrow$	$kKW=6,6$ $p=0,02\uparrow$
ИНБГТ	-	-	-	-	$kKW=11,4$ $p<0,001\uparrow$

Примечание. Направленность влияния: $\uparrow$ - активация, $\downarrow$ - торможение.

Аминосаллицилаты оказывали достоверное активирующее воздействие только в группе 5. Иммунодепрессанты во всех группах наблюдения оказывали достоверное угнетение фагоцитарных реакций. Ингибиторы туморнекротического фактора альфа также, как и иммунодепрессанты ингибировали фагоцитоз во всех группах наблюдения. Противовирусные средства, которые применялись у некоторых пациентов в связи с хроническим персистированием вирусной инфекции, которая явилась одной из причин формирования немедикаментозной резистентности, достоверного влияния в группах 1-4 не оказывали и лишь в группе 5 был получен статистически достоверный результат позитивного (стимулирующего) воздействия этого вспомогательного с точки зрения базисной терапии ЯК класса препаратов. Локальное использование озона достоверно оказывало позитивное воздействие на фагоцитарные реакции. Такие результаты были получены в группах 4 и 5. Высоко достоверное активирующее воздействие на фагоцитоз ($kKW=11,4$ $p<0,001$).

Таким образом, у больных резистентным ЯК развивается нарушения количественных и качественных показателей фагоцитоза. Это в полной мере относится как к процессам завершенности, так и функциональной активности фагоцитарных реакций. Депрессия фагоцитарной активности нейтрофилов наиболее проявляется у пациентов с предраковой трансформацией и у больных ЯК, подвергшихся хирургическому лечению. Комплексное системное (глюкокортикоидные гормоны, иммунодепрессанты, и производные 5-аминосаллициловой кислоты, а также ИНБГТ) и локальное (кишечное импрегнирование озона, топические формы кортикостероидных гормонов и производные 5-аминосаллициловой кислоты) патогенетическое лечение в условиях резистентности, позволяет добиться лучших результатов по восстановлению и степени завершенности фагоцитарных реакций, чем традиционное лечение. В этом контексте, добавление кишечных импрегнаций озона наряду с сеансами ИНБГТ может рассматриваться в

качестве эффективного средства реабилитационного лечения в условиях резистентности.

В последние годы активно развивается изучение роли toll-подобных рецепторов в обеспечении иммунитета [91; 207]. Установлено, что TLR распознают структуры патогенных микроорганизмов. Установлено, что при ЯК, сопровождающихся массивной клеточной деструкцией и некрозом, происходит высвобождение большого количества эндогенных лигандов, и это приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей TLR [62]. Такая активация TLR и высвобождение избытка провоспалительных цитокинов могут определять развитие неконтролируемой системной воспалительной реакции, которая в свою очередь определяет дальнейшее повреждение тканей и формирование устойчивости к лечению. Изучение системы TLR имеет значение в осмыслении патогенеза заболеваний, сопровождающихся повреждением ткани. В настоящее время ведутся поиски взаимодействия TLR с иммунными/аутоиммунными реакциями при ЯК. Полагают, что эту взаимосвязь может обеспечивать именно системная воспалительная реакция [198].

У больных ЯК уровень относительного количества Т-лимфоцитов достоверно выше, а численность клеток, обладающих супрессорно-цитотоксической активностью (CD8+) больше, чем у здоровых. Количество клеток, экспрессирующих мембранный маркер (CD16+) и клеток, обладающих хелперно-индуктивными свойствами (CD4+) не изменяются. Анализ параметров иммунного статуса у больных с рецидивом ЯК по данным литературы свидетельствует об активации клеточного звена иммунной системы, нарушении процессов межклеточной кооперации, проявляющихся в дисбалансе соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону повышения числа клеток с цитотоксической активностью, усилении активности гуморального звена иммунной системы, сопровождающейся увеличением концентрации Ig A и G, а также истощением нейтрофильно-фагоцитарного звена иммунной системы [89; 91].

В иммунной системе слизистых оболочек кишечного тракта здорового человека выделяют эффекторные и индуктивные отделы. В индуктивных зонах, к которым относятся, прежде всего, пейеровы бляшки, происходит презентация антигена. Антиген-презентирующие клетки и антигенреактивные Т- и В-лимфоциты попадают в системное лимфо- и кровообращение, а затем мигрируют в собственную пластинку слизистых оболочек. Направление миграции осуществляется с помощью хоминг-рецепторов [47]. Из крови в слизистую оболочку мигрируют Т- и В-лимфоциты, моноциты, NK-клетки, осуществляющие противоопухолевый и противовирусный иммунитет. Т-лимфоциты при этом представлены в основном CD8⁺-клетками, обладающими цитотоксическими свойствами, и Т-хелперами с фенотипом CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ [351].

При толстокишечных воспалительных процессах активность макрофагов, локализованных в слизистой оболочке кишечника, значительно возрастает по сравнению с макрофагами периферической крови [83]. Противоопухолевый иммунный ответ является сложным процессом, с участием взаимодействия нескольких типов клеток и клеточных продуктов адаптивной и врожденной иммунной системы [1]. Известно, что цитотоксические лимфоциты (CD8⁺) являются одним из важнейших эффекторных механизмов противоопухолевого иммунитета [49]. Показано, что наличие цитотоксических Т-лимфоцитов в опухоли коррелировало с хорошей выживаемостью больных колоректальным раком [64]. Это является весьма важным именно для представителей ЖК с позитивным тестом на секреторный муцин 5-го типа, свидетельствующей об трансформации язвенно-некротического процесса в опухолевый. Увеличение выживаемости больных с раком кишечника может быть связано с инфильтрацией лимфоцитами в результате эффективного подавления микрометастазов. Количество CD8⁺ Т-клеток в первичной опухоли при этом может быть хорошим индикатором наличия системных механизмов иммунологического противоопухолевого ответа. Именно такая позиция является важной и для

пациентов ЯК с трансформацией в рак толстого кишечника. Вместе с тем, появляется все больше доказательств того, что наличие системного воспалительного ответа, о чем свидетельствует повышение циркулирующих концентраций СРБ, а также низкий уровень CD4⁺ опухолевых Т-клеток, связаны с развитием раннего рецидива и низкой выживаемостью пациентов колоректальным раком [223; 313; 331].

В ткани опухоли толстой кишки присутствуют также NK-Т клетки, большинство из которых экспрессирует маркер ранней активации CD69⁺. Инфильтрация NK-Т положительно коррелирует с меньшим числом метастазов в лимфоузлы, а число этих клеток является независимым прогностическим фактором для более продолжительной выживаемости и безрецидивного периода больных колоректальным раком [181].

NKT-клетки играют важную роль в регуляции иммунного ответа, связывая механизмы естественной резистентности и специфической иммунной реактивности. NKT-клетки одними из первых реагируют на проникновение в организм чужеродных агентов, участвуют в распознавании аутоантигенов и чужеродных антигенов. Стимулированные NKT-клетки начинают активно продуцировать цитокины в течение 1–2 часов с момента связывания TCR с презентируемым антигеном. Одни цитокины, продуцируемые NKT-клетками, включающие IFN- γ и TNF, способствуют дифференцировке CD4⁺-клеток в Т-хелперы 1 типа (Th1), другие, включающие IL-4 и IL-13, – в Т-хелперы 2 типа (Th2). Это демонстрирует взаимосвязь системной воспалительной реакции с иммунными нарушениями. Данное свойство NKT-клеток выглядит парадоксально, так как между Th1- и Th2-клетками существует антагонизм.

Состояние клеточного иммунитета оценивалось по определению количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) и их субпопуляций (CD4⁺, CD8⁺), NK-клеток (CD16⁺). Как оказалось, исходные величины CD3⁺ у больных статистически значимо превосходили аналогичный показатель у здоровых (табл. 4.12).

Таблица 4.12

**Динамика показателей иммунограммы крови у больных резистентным ЯК
под влиянием разных режимов терапии**

Показатели	Группы больных					Этапы обследования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Т-лимфоциты CD3+ ($10^9/\text{л}$)	1,8±0,03 ¹¹⁾	1,9±0,03 ¹¹⁾	2,2±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,3±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	2,3±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	1,4±0,02 ¹²⁾	1,5±0,05 ¹²⁾	2,3±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,3±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	2,1±0,07 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	II
	1,4±0,05 ¹³⁾	1,6±0,05 ¹¹⁾¹³⁾	2,4±0,05 ⁵⁾¹¹⁾	2,1±0,03 ³⁾¹¹⁾	2,0±0,06 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾	III
	1,7±0,01 ¹¹⁾	1,9±0,04 ¹¹⁾¹⁶⁾	2,5±0,05 ⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾	2,1±0,04 ³⁾⁸⁾¹¹⁾	1,8±0,01 ⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	IV
Т-хелперы CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,75±0,01 ¹¹⁾	0,71±0,04 ¹¹⁾	0,66±0,01 ⁵⁾¹¹⁾	0,67±0,02 ³⁾¹¹⁾	0,65±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	0,55±0,02 ¹²⁾	0,68±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	0,68±0,02 ²⁾¹¹⁾	0,64±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	0,64±0,04 ⁴⁾¹¹⁾	II
	0,49±0,03 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,69±0,02 ¹¹⁾	0,73±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,61±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,59±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	0,60±0,02 ¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,77±0,03 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,79±0,06 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,59±0,05 ⁶⁾⁸⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,58±0,05 ⁷⁾⁹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	IV
Цитотоксические Т-киллеры CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,18±0,02 ¹¹⁾	0,17±0,01 ¹¹⁾	0,15±0,03 ¹¹⁾	0,15±0,04 ¹¹⁾	0,16±0,03 ¹¹⁾	I
	0,20±0,03 ¹¹⁾	0,19±0,01 ¹¹⁾	0,15±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,14±0,02 ³⁾¹¹⁾	0,15±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	II
	0,24±0,01 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,20±0,03 ¹¹⁾¹³⁾	0,16±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,15±0,06 ³⁾¹¹⁾	0,15±0,01 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	III
	0,33±0,03 ¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,22±0,02 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,17±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁶⁾	0,16±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,17±0,01 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁶⁾	IV
НКТ-лимфоциты CD16+ ($10^9/\text{л}$)	0,13±0,01 ¹¹⁾	0,12±0,02 ¹¹⁾	0,14±0,01 ¹¹⁾	0,13±0,02 ¹¹⁾	0,13±0,01 ¹¹⁾	I
	0,10±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	0,12±0,02 ¹¹⁾	0,13±0,05 ¹¹⁾	0,14±0,02 ³⁾¹¹⁾	0,15±0,02 ⁴⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	0,09±0,03 ¹¹⁾¹³⁾	0,12±0,03 ¹⁾¹¹⁾	0,14±0,06 ²⁾¹¹⁾	0,16±0,03 ³⁾¹¹⁾¹³⁾	0,15±0,02 ⁴⁾¹¹⁾	III
	0,10±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾	0,12±0,03 ¹¹⁾	0,15±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,16±0,05 ³⁾¹¹⁾	0,17±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁶⁾	IV

Продолжение табл. 4.12

Активированные В лимфоциты CD22+ ($10^9/\text{л}$)	0,45±0,02 ¹¹⁾	0,46±0,01 ¹¹⁾	0,46±0,05 ¹¹⁾	0,45±0,02 ¹¹⁾	0,46±0,02 ¹¹⁾	I
	0,48±0,01 ¹¹⁾¹²⁾	0,48±0,02 ¹¹⁾	0,45±0,04 ⁵⁾¹¹⁾	0,46±0,05 ¹¹⁾	0,48±0,01 ¹¹⁾	II
	0,50±0,02 ¹¹⁾¹³⁾	0,47±0,06 ¹¹⁾	0,46±0,03 ²⁾¹¹⁾	0,46±0,06 ¹¹⁾	0,47±0,04 ¹¹⁾	III
	0,46±0,02 ¹¹⁾¹⁷⁾	0,45±0,04 ¹¹⁾	0,48±0,03 ¹¹⁾	0,45±0,07 ¹¹⁾	0,46±0,02 ¹¹⁾	IV
IgA (г/л)	2,5±0,01 ¹¹⁾	2,5±0,02 ¹¹⁾	2,6±0,06 ¹¹⁾	2,5±0,04 ¹¹⁾	2,6±0,04 ¹¹⁾	I
	2,5±0,03 ¹¹⁾	2,4±0,02 ¹¹⁾	2,4±0,07 ¹¹⁾	2,4±0,05 ¹¹⁾	2,4±0,03 ¹¹⁾¹²⁾	II
	2,3±0,01 ¹¹⁾	2,3±0,04 ¹¹⁾	2,2±0,04 ¹¹⁾¹³⁾	2,0±0,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	1,9±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	2,3±0,02 ¹¹⁾	2,2±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾	2,0±0,02 ¹¹⁾¹⁴⁾	1,8±0,01 ³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	1,7±0,02 ⁴⁾⁷⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	IV
IgM (г/л)	1,2±0,03 ¹¹⁾	1,2±0,08 ¹¹⁾	1,1±0,02 ¹¹⁾	1,1±0,02 ¹¹⁾	1,1±0,06 ¹¹⁾	I
	0,9±0,01 ¹²⁾	1,0±0,07	1,0±0,03 ¹¹⁾	1,0±0,01	0,9±0,05	II
	1,1±0,04 ¹¹⁾	1,0±0,05	1,0±0,04 ¹¹⁾	0,9±0,01	0,9±0,04	III
	1,0±0,02	1,1±0,02 ¹¹⁾	1,0±0,07 ¹¹⁾	0,9±0,03	0,8±0,01 ¹⁴⁾	IV
IgG (г/л)	12,4±0,01 ¹¹⁾	11,0±0,12 ¹¹⁾	12,8±0,04 ¹¹⁾	12,6±0,17 ⁶⁾¹¹⁾	12,6±0,10 ¹¹⁾	I
	12,8±0,09 ¹¹⁾	10,5±0,13 ¹⁾¹²⁾	12,0±0,06 ⁵⁾¹¹⁾	12,0±0,10 ⁶⁾¹¹⁾	12,4±0,08 ⁷⁾¹¹⁾	II
	12,0±0,08 ¹¹⁾	10,4±0,15 ¹⁾	11,4±0,11 ¹¹⁾	11,9±0,15 ¹¹⁾	12,0±0,06 ⁷⁾¹¹⁾	III
	11,1±0,11 ¹¹⁾	9,9±0,08 ¹⁾¹⁶⁾	9,7±0,14 ²⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	10,3±0,11 ¹⁴⁾¹⁶⁾	11,5±0,14 ⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	IV
ЦИК, у.е.	225,9±0,02 ¹¹⁾	226,0±0,04 ¹¹⁾	200,6±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	201,5±0,07 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	202,3±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	233,6±0,08 ¹¹⁾¹²⁾	225,7±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	199,5±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	200,4±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	194,4±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	230,2±0,07 ¹¹⁾¹³⁾	210,0±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	195,1±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	192,1±0,04 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	189,2±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	229,5±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	205,4±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	185,9±0,08 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	182,1±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	178,6±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV

Примечание. Показатели у здоровых: CD3+ ($10^9/\text{л}$) - 1,2±0,08, CD4+ ($10^9/\text{л}$) - 0,57±0,02, CD8+ ($10^9/\text{л}$) - 0,29±0,01, CD16+ ($10^9/\text{л}$) - 0,19±0,002, CD22+ ($10^9/\text{л}$) - 0,56±0,03, IgA (г/л) - 1,8±0,06, IgM (г/л) - 0,9±0,04, IgG (г/л) - 9,7±2,11, ЦИК - 115,4±2,16 у.е.

Вместе с тем, 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 продукция IgA двукратно превосходила аналогичный показатель у здоровых. Анализ динамического уровня иммуноглобулинов крови продемонстрировал постепенное снижение продукции IgA, причем от 1-ой до 5-ой группы наблюдалось усиление подавления синтеза этого вещества. Наименьшие значения IgA получены на 4-м этапе в 5-ой группе больных.

Изменения сывороточной концентрации IgM в группах 1, 2 и 3 носили разнонаправленный, но в большей степени отрицательный и недостоверных характер. В группе 3 практически без динамики. Вместе с тем, только в группе 5 получено статистически достоверное уменьшение уровня IgM. Во всех группах больных концентрация IgG тенденционно понижалась, более выраженное снижение прослеживалось в группе 2 и 3 к концу периода наблюдения.

У всех пациентов 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.

Таким образом, анализ параметров иммунного статуса у больных с резистентным ЯК свидетельствует об активация клеточного звена иммунной системы, нарушении процессов межклеточной кооперации, проявляющихся в дисбалансе соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону увеличения численности клеток с цитотоксической активностью, усилении активности гуморального звена иммунной системы, сопровождающейся увеличением концентрации IgA и G. Тяжесть дисбаланса более выражена в группах

больных с толстокишечным предраком (1-я группа) и группе хирургического лечения (2-я группа). У представителей групп «терапевтического лечения» нарушения иммунного статуса менее критичные.

В группах «хирургического» лечения в течение всего периода наблюдения не происходило восстановления кооперативных процессов иммуноцитов, в то время, как в группах 3-5 такая тенденция прослеживалась, причем в большей степени указанные сдвиги происходили в группе 5 при комбинированном лечении, включавшем как медикаментозную патогенетическую терапию, так и вспомогательные средства (озон и ИНБГТ), позволяющие оптимизировать реабилитационный этап лечения резистентных пациентов.

Корреляционный анализ взаимосвязей иммунологических параметров с некоторыми клиническими показателями погруппно представлены в таблицах. В группе 1 (табл. 4.13) количество лейкоцитов в периферической крови обратно зависело от возраста, и прямо коррелировало с активностью и тяжестью обострения ЯК. Величина НСТ-теста обратно коррелировала с продолжительностью заболевания. ФЧ 30 обратно коррелировала с длительностью колита и тяжестью его обострения. ФАН 90 обратно коррелировала с возрастом и прямо – с продолжительностью ЯК. ФЧ 90 обратно коррелировала с длительностью колита и прямо – со степенью его активности. CD3+, CD4+, CD8+ прямо коррелировало с длительностью и степенью ЯК. CD16+ обратно коррелировало с длительностью и прямо со степенью ЯК. ЦИК прямо коррелировало с полом, возрастом, длительностью и степенью ЯК.

Таблица 4.13

Корреляционные связи иммунологических показателей с некоторыми показателями у больных резистентным ЯК 1-ой группы

Параметры	Показатели					
	Пол	Возраст	Длительность ЯК	Степень ЯК	Наличие сопутствующей патологии	Тяжесть обострения ЯК
1	↑0,07	↓0,61*	↓0,13	↑0,60*	↓0,09	↑0,74*
2	↓0,14	↓0,04	↓0,38*	↑0,05	↓0,11	↓0,01
3	↑0,20	↑0,18	↓0,63*	↑0,74*	↑0,12	↓0,84*
4	↑0,19	↑0,13	↑0,06	↑0,05	↓0,12	↓0,07
5	↑0,12	↓0,90*	↑0,80*	↑0,66*	↓0,02	↓0,13
6	↑0,12	↑0,10	↓0,69*	↑0,73*	↓0,09	↓0,04
7	↑0,14	↑0,02	↑0,86*	↑0,70*	↓0,10	↓0,04
8	↑0,13	↓0,06	↓0,90*	↓0,44*	↓0,07	↓0,02
9	↑0,10	↑0,19	↑0,66*	↑0,85*	↑0,05	↑0,14
10	↑0,03	↑0,13	↓0,92*	↑0,61*	↓0,20	↓0,18
11	↑0,03	↑0,12	↓0,15	↑0,17	↑0,04	↑0,06
12	↑0,21	↓0,31	↓0,20	↓0,12	↓0,17	↓0,04
13	↓0,15	↑0,14	↑0,06	↑0,09	↑0,22	↑0,11
14	↑0,11	↑0,06	↓0,03	↑0,12	↑0,11	↑0,18
15	↑0,79*	↑0,84*	↑0,73*	↑0,88*	↑0,16	↑0,05

Примечания (здесь и в табл. 5.6-5.10):

1. 1 – количество лейкоцитов периферической крови, 2 – величина НСТ-теста, 3 – величина ФЧ 30, 4 – величина ФАН 30, 5 – величина ФАН 90, 6 – величина ФЧ 90, 7 – CD3+, 8 – CD4+, 9 – CD8+, 10 – CD16+, 11 – CD22+, 12 – IgA, 13 – IgM, 14 – IgG, 15 – ЦИК;

2. * – статистически значимая величина;

3. ↑ – прямая корреляционная связь, ↓ – обратная корреляционная связь.

В группе 2 (табл. 4.14) позитивные корреляции установлены между количеством лейкоцитов в периферической крови и полом, ФАН 30 и полом, ФАН 90 и полом, CD16+ и полом, ЦИК и полом, ЦИК и возрастом, ЦИК и длительностью болезни, ЦИК и степенью активности колита.

Таблица 4.14

Корреляционные связи иммунологических показателей с некоторыми показателями у больных резистентным ЯК 2-ой группы

Параметры	Показатели					
	Пол	Возраст	Длительность ЯК	Степень ЯК	Наличие сопутствующей патологии	Тяжесть обострения ЯК
1	↑0,83*	↑0,19	↑0,17	↑0,17	↓0,14	↑0,14
2	↓0,15	↑0,02	↓0,10	↑0,19	↑0,16	↑0,11
3	↑0,14	↑0,06	↓0,19	↑0,18	↑0,12	↑0,13
4	↑0,75*	↑0,16	↑0,02	↑0,09	↓0,05	↓0,18
5	↑0,76*	↑0,22	↑0,17	↑0,12	↓0,03	↑0,11
6	↑0,80*	↑0,21	↓0,13	↑0,17	↓0,05	↓0,18
7	↓0,05	↓0,17	↑0,08	↑0,12	↑0,16	↑0,07
8	↑0,12	↓0,12	↓0,08	↑0,12	↓0,04	↓0,12
9	↓0,13	↑0,11	↓0,26	↑0,05	↑0,16	↑0,16
10	↑0,63*	↓0,10	↓0,09	↑0,18	↓0,20	↑0,22
11	↓0,12	↓0,11	↓0,10	↑0,04	↑0,18	↑0,07
12	↓0,09	↑0,04	↓0,15	↑0,17	↑0,16	↑0,23
13	↑0,15	↓0,20	↑0,06	↑0,07	↑0,06	↑0,05
14	↑0,18	↓0,11	↓0,09	↑0,21	↓0,13	↑0,18
15	↑0,76*	↑0,79*	↑0,87*	↑0,75*	↑0,13	↑0,10

В группе 3 (табл. 4.15) обратные корреляции найдены между уровнем лейкоцитов в периферической крови и длительностью колита, между уровнем лейкоцитов в периферической крови и степенью ЯК и прямая корреляция между уровнем лейкоцитов в периферической крови и тяжестью обострения. Между ФЧ 30 и длительностью ЯК установлена обратная корреляционная взаимосвязь. Между ФАН 30 и возрастом установлена обратная взаимосвязь. Выявлена обратная корреляция между CD4+ и возрастом. Установлена прямая корреляционная связь между ЦИК и возрастом, между ЦИК и полом больных.

Таблица 4.15

Корреляционные связи иммунологических показателей с некоторыми показателями у больных резистентным ЯК 3-ой группы

Параметры	Показатели					
	Пол	Возраст	Длительность ЯК	Степень ЯК	Наличие сопутствующей патологии	Тяжесть обострения ЯК
1	↓0,06	↓0,18	↓0,73*	↓0,61*	↓0,10	↑0,66*
2	↑0,12	↑0,14	↑0,11	↑0,10	↓0,03	↑0,07
3	↑0,20	↑0,24	↓0,84*	↑0,18	↑0,25	↑0,28
4	↓0,17	↓0,65*	↑0,13	↑0,06	↓0,07	↓0,19
5	↓0,25	↑0,18	↑0,11	↓0,23	↓0,17	↓0,15
6	↓0,12	↓0,02	↓0,18	↑0,16	↓0,04	↓0,20
7	↓0,08	↑0,20	↓0,22	↑0,08	↓0,16	↓0,05
8	↑0,09	↓0,58*	↓0,15	↑0,29	↓0,02	↓0,11
9	↑0,03	↑0,25	↓0,20	↑0,19	↑0,17	↑0,06
10	↓0,10	↑0,12	↓0,23	↑0,06	↓0,08	↓0,11
11	↑0,16	↓0,18	↓0,13	↑0,07	↓0,08	↑0,05
12	↓0,05	↑0,12	↓0,21	↓0,26	↑0,17	↑0,14
13	↓0,03	↓0,15	↓0,08	↓0,11	↑0,08	↑0,12
14	↑0,11	↑0,14	↑0,02	↑0,17	↑0,03	↑0,13
15	↑0,71*	↑0,76*	↓0,13	↓0,28	↓0,08	↓0,15

В группе 4 (табл. 4.16) прямая корреляция установлена между уровнем лейкоцитов периферической крови и длительностью колита, между уровнем лейкоцитов периферической крови и степенью ЯК и между уровнем

лейкоцитов периферической крови и тяжестью обострения. Величина НСТ-теста позитивно коррелировала со степенью ЯК и тяжестью обострения и обратно с длительностью заболевания. ФЧ 30 прямо коррелировало с тяжестью обострения колита. ФАН 30 прямо коррелировала с длительностью заболевания. ФАН 90 прямо коррелировала с тяжестью обострения ЯК. CD3+ и CD4+ прямо коррелировали с длительностью болезни. CD16+ обратно коррелировала с длительностью ЯК. Титр ЦИК коррелировал с длительностью колита.

Таблица 4.16

Корреляционные связи иммунологических показателей с некоторыми показателями у больных резистентным ЯК 4-ой группы

Параметры	Показатели					
	Пол	Возраст	Длительность ЯК	Степень ЯК	Наличие сопутствующей патологии	Тяжесть обострения ЯК
1	↑0,12	↓0,16	↑0,74*	↑0,60*	↓0,05	↑0,78*
2	↓0,22	↓0,18	↓0,70*	↑0,63*	↑0,03	↑0,56*
3	↑0,19	↑0,16	↓0,23	↑0,11	↑0,10	↑0,77*
4	↓0,20	↓0,09	↑0,78*	↑0,11	↓0,13	↓0,12
5	↑0,16	↑0,24	↑0,29	↓0,05	↑0,12	↑0,79*
6	↑0,30	↓0,06	↓0,17	↑0,15	↓0,13	↓0,02
7	↓0,08	↑0,11	↑0,60*	↑0,18	↑0,03	↑0,16
8	↑0,16	↓0,03	↑0,85*	↑0,04	↓0,19	↑0,05
9	↑0,17	↑0,21	↓0,26	↑0,17	↑0,20	↑0,19
10	↓0,11	↑0,20	↑0,77*	↑0,06	↓0,05	↓0,22
11	↑0,07	↑0,06	↓0,14	↓0,17	↑0,02	↑0,15
12	↓0,22	↑0,08	↓0,14	↑0,18	↑0,14	↑0,06
13	↓0,02	↑0,18	↓0,03	↓0,26	↑0,10	↓0,16
14	↓0,10	↑0,06	↓0,08	↓0,03	↑0,21	↓0,24
15	↑0,14	↑0,12	↑0,76*	↑0,25	↓0,28	↑0,14

В группе 5 (табл. 4.17) прямая корреляционная взаимосвязь обнаружена между содержанием лейкоцитов в периферической крови и степенью ЯК, содержанием лейкоцитов в периферической крови и тяжестью обострения и обратная взаимосвязь между содержанием лейкоцитов в периферической крови и длительностью заболевания. Величина НСТ-теста прямо коррелировала со степенью ЯК и тяжестью обострения и обратно с длительностью заболевания. ФЧ 30 прямо коррелировало с тяжестью обострения и обратно с длительностью заболевания. ФАН 30 обратно коррелировала с тяжестью обострения. ФАН 90 имела прямую корреляцию с длительностью степени активности ЯК. ФЧ 90 прямо коррелировала с длительностью ЯК.

Таблица 4.17

Корреляционные связи иммунологических показателей с некоторыми показателями у больных резистентным ЯК 5-ой группы

Параметры	Показатели					
	Пол	Возраст	Длительность ЯК	Степень ЯК	Наличие сопутствующей патологии	Тяжесть обострения ЯК
1	↓0,20	↓0,17	↓0,61*	↑0,45*	↓0,20	↑0,61*
2	↓0,06	↓0,15	↓0,74*	↑0,53*	↓0,02	↑0,69*
3	↑0,07	↓0,24	↓0,88*	↑0,28	↑0,19	↑0,76*
4	↓0,09	↑0,02	↑0,11	↑0,30	↓0,12	↓0,78*
5	↑0,14	↓0,29	↑0,76*	↑0,60*	↓0,13	↑0,10
6	↓0,06	↑0,05	↑0,55*	↑0,28	↓0,24	↑0,18
7	↓0,14	↓0,21	↑0,05	↑0,07	↓0,19	↑0,12
8	↑0,09	↓0,29	↑0,19	↑0,24	↓0,23	↓0,17
9	↓0,06	↑0,05	↑0,11	↑0,17	↑0,09	↑0,14
10	↑0,12	↑0,24	↑0,16	↑0,04	↓0,16	↑0,08
11	↓0,05	↓0,11	↓0,08	↑0,12	↑0,17	↑0,04
12	↓0,24	↑0,14	↑0,76*	↑0,04	↑0,08	↑0,60*
13	↓0,15	↓0,12	↓0,24	↓0,11	↓0,09	↑0,11
14	↑0,11	↑0,08	↑0,20	↑0,07	↑0,05	↑0,17
15	↑0,06	↑0,15	↑0,65*	↑0,29	↑0,15	↑0,62*

Между уровнем IgA и длительностью ЯК, между IgA и тяжестью обострения установлены прямые корреляционные взаимосвязи. Между титром ЦИК и длительностью ЯК, а также между титром ЦИК и тяжестью обострения колита выявлены прямые корреляционные взаимосвязи.

Корреляционный анализ взаимосвязи некоторых показателей иммунограммы с концентрацией микроорганизмов толстого кишечника представлен в табл. 4.18. Из таблицы следует, что у представителей 1-ой группы установлена обратная корреляционная взаимосвязь между CD3+ и Lactobacillus, а также между CD4+ и Lactobacillus. Между CD8+ и E.Coli, между CD22+ и E.Coli установлена прямая корреляционная взаимосвязь. Между CD22+ и Bifidobacterium выявлена обратная корреляция. Во 2-ой группе прямые корреляционные связи установлены между CD3+ и Bifidobacterium, между CD3+ и Lactobacillus, между CD8+ и Lactobacillus. Обратные корреляционные взаимосвязи выявлены между IgA и Bifidobacterium, между IgA и Lactobacillus. Прямые корреляции выявлены между IgG и E.Coli, между IgG и Enterococcus. Прямые взаимосвязи установлены в этой же группе между ЦИК и E.Coli, ЦИК и Enterococcus и обратные между ЦИК и Bifidobacterium, а также ЦИК и Lactobacillus. В группе 3 прямые корреляции установлены между CD3+ и Bifidobacterium, CD4+ и E.Coli, IgA и E.Coli, IgA и E.Coli, IgG и E.Coli, ЦИК и E.Coli, ЦИК и Enterococcus. Обратные корреляционные взаимосвязи выявлены между CD3+ и Lactobacillus, IgA и Bifidobacterium, IgA и Lactobacillus, ЦИК и Bifidobacterium, ЦИК и Lactobacillus. В группе 4 прямые корреляционные взаимосвязи установлены между ЦИК и Enterococcus, а обратные между CD3+ и Lactobacillus, CD22+ и Bifidobacterium, IgA и Lactobacillus. В группе 5 прямые корреляционные взаимосвязи установлены между CD3+ и Bifidobacterium, CD3+ и Lactobacillus, CD22+ и Lactobacillus, CD22+ и Enterococcus, а обратные связи между CD3+ и Enterococcus, CD3+ и E.Coli, CD22+ и E.Coli, ЦИК и Enterococcus.

**Взаимосвязь некоторых показателей иммунного статуса с
концентрацией микроорганизмов кишечника больных резистентным
ЯК**

Показатели	Bifidobacterium	Lactobacillus	E.Coli	Enterococcus
1-я группа				
CD3+	↓0,29	↓0,76*	↓0,05	↑0,36
CD4+	↑0,18	↓0,65*	↓0,24	↑0,30
CD8+	↓0,32	↑0,08	↑0,71*	↓0,29
CD22+	↓0,73*	↑0,19	↑0,80*	↓0,21
IgA	↑0,24	↑0,29	↑0,21	↑0,17
IgG	↓0,23	↑0,32	↑0,18	↑0,16
ЦИК	↑0,12	↑0,14	↓0,30	↑0,22
2-я группа				
CD3+	↑0,72*	↑0,68*	↓0,14	↑0,15
CD4+	↓0,14	↓0,21	↑0,20	↑0,14
CD8+	↓0,20	↑0,64*	↑0,04	↓0,22
CD22+	↓0,05	↑0,15	↓0,16	↑0,10
IgA	↓0,64*	↓0,75*	↓0,17	↓0,13
IgG	↓0,16	↑0,06	↑0,78*	↑0,64*
ЦИК	↓0,77*	↓0,69*	↑0,80*	↑0,68*
3-я группа				
CD3+	↑0,66*	↓0,75*	↑0,20	↑0,17
CD4+	↓0,20	↑0,05	↑0,71*	↓0,80*
CD8+	↑0,12	↓0,31	↑0,02	↑0,04
CD22+	↑0,14	↑0,30	↑0,24	↑0,31
IgA	↓0,67*	↓0,73*	↑0,71*	↑0,63*
IgG	↓0,20	↓0,21	↑0,74*	↓0,24
ЦИК	↓0,72*	↓0,11	↑0,81*	↑0,75*
4-я группа				
CD3+	↓0,17	↓0,58*	↓0,24	↓0,24
CD4+	↓0,16	↑0,10	↑0,20	↑0,21
CD8+	↑0,20	↓0,17	↓0,14	↓0,04
CD22+	↓0,74*	↓0,13	↑0,10	↑0,14
IgA	↑0,30	↓0,84*	↓0,24	↑0,28
IgG	↓0,05	↑0,21	↑0,32	↓0,31
ЦИК	↑0,18	↑0,14	↓0,18	↑0,84*

5-я группа				
CD3+	↑0,82*	↑0,79*	↓0,72*	↓0,67*
CD4+	↓0,20	↓0,10	↓0,04	↓0,14
CD8+	↑0,14	↓0,17	↑0,07	↑0,20
CD22+	↓0,05	↑0,78*	↓0,67*	↑0,69*
IgA	↓0,08	↓0,24	↓0,24	↓0,24
IgG	↓0,19	↑0,25	↓0,29	↓0,05
ЦИК	↓0,24	↑0,87*	↑0,12	↓0,78*

Анализ достоверности влияния отдельных признаков на показатели иммунологического состояния у больных резистентным ЯК на фоне разных режимов лечения, показало, что в 1-ой группе таковыми являлись: возраст, продолжительность ЯК, степень его активности, степень выраженности дисбиоза, величина СРБ, персистенция хронической вирусной инфекции и тяжесть обострения ЯК (рис. 4.1). Для представителей 2-ой группы таковыми являлись: возраст, длительность заболевания, степень активности ЯК, степень дисбиоза, СРБ, персистенция вирусной инфекции, тяжесть обострения заболевания и уровень ФК. Для представителей 3-ей группы установлены статистически достоверные параметры влияния на результативность лечения. Ими стали длительность ЯК, степень его активности, степень дисбактериоза, величина СРБ, персистенция вирусной инфекции, тяжесть обострения ЯК, уровень ФК. Для больных 4-ой группы таковыми явились: длительность ЯК, степень его активности, степень дисбактериоза, величина СРБ, персистенция вирусной инфекции, тяжесть обострения ЯК, а для 5-ой: степень ЯК и дисбактериоза, величина СРБ, персистенция вирусной инфекции, тяжесть обострения ЯК, уровень ФК.

ЯК, по всей вероятности, можно отнести к категории иммуновоспалительных заболеваний с формированием широкого спектра антител к висцеральным органам. К категории иммуновоспалительных заболеваний относят болезни неизвестной этиологии, имеющие общие триггерные факторы или генетическую предрасположенность, часто

протекающие в коморбидных условиях (атеросклероз, инфекция, воспалительные и лимфопролиферативные заболевания) и характеризующиеся высокой чувствительностью у ГКГ и/или иммунодепрессивным препаратам.

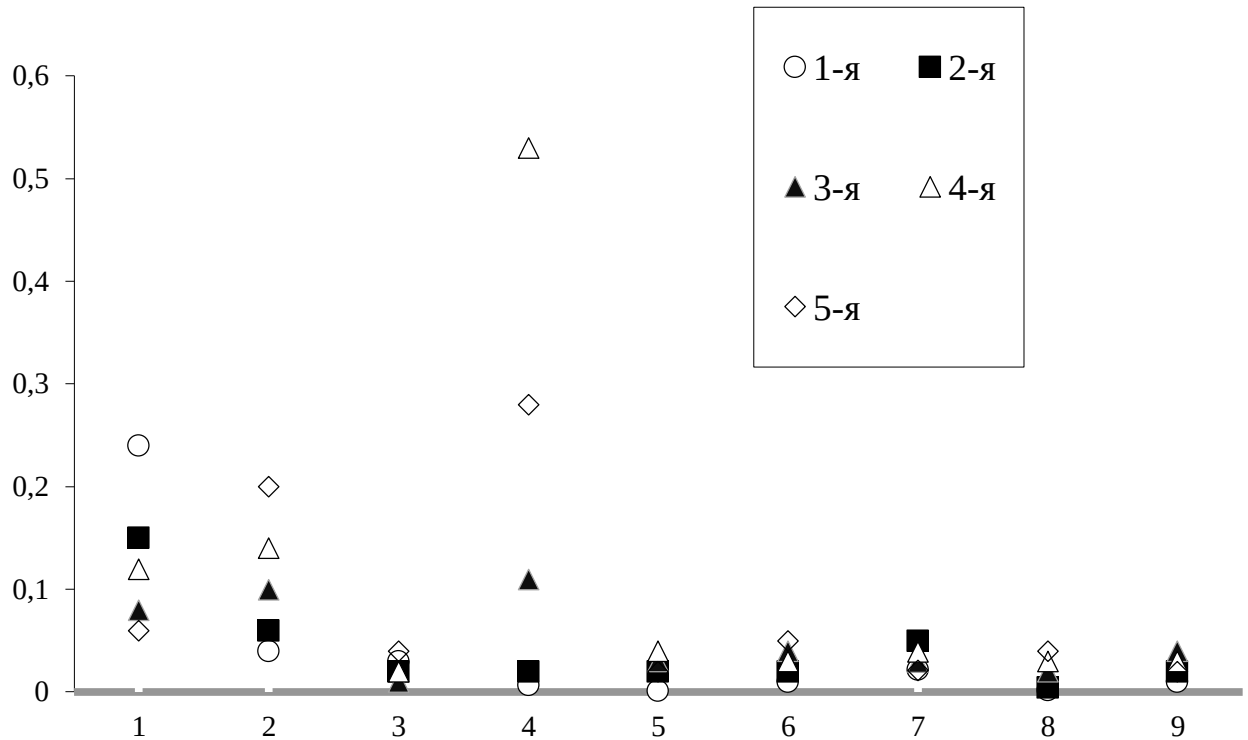


Рис. 4.1. Достоверность (р) влияния отдельных признаков на показатели иммунологического состояния у больных резистентным ЯК на фоне разных режимов лечения.

Примечание. 1 – пол, 2 – возраст, 3 – длительность ЯК, 4 – степень ЯК, 5 – степень дисбактериоза, 6 – величина СРБ, 7 – персистенция вирусной инфекции, 8 – тяжесть обострения ЯК, 9 – уровень ФК.

По своей природе ревматоидный фактор (РФ) – это антитела, направленные против Fc-фрагментов IgG. Чаще (до 90% случаев) эти антитела относятся к IgM, но встречаются и IgG, IgA, IgE. РФ не является специфичным именно для ревматоидного артрита, его обнаруживают при

практически всех системных заболеваниях соединительной ткани и лимфопролиферативных заболеваниях [1]. Термином «ANCA» обозначают АТ, специфичные к цитоплазматическим АГ гранулоцитов и моноцитов. Методом иммунофлюоресценции выявлены два основных типа свечения: цитоплазматический (с-ANCA) тип свечения, перинуклеарный (р-ANCA) тип свечения [75]. Приблизительно 90% р-ANCA-положительных сывороток содержит антитела против миелопероксидазы, локализованной в гранулах нейтрофильных гранулоцитов. Среди других р-ANCA часто выявляют антитела к антигенам: лактоферрину, эластазе, катепсину G и лизоциму. Использование ANCA как показателя активности системного аутоиммунного заболевания имеет определенные преимущества перед такими лабораторными показателями, как СОЭ и СРБ, более адекватно отражая степень активности и эффективность проводимой терапии. Кроме того, в отличие от СОЭ и СРБ, не отмечено зависимости повышения титра ANCA от присоединения инфекционных осложнений, а это важно у больных ЯК в условиях как системного, так и локального (интракишечного) язвенно-некротического воспаления [200]. Если рассматривать ЯК с позиции системного заболевания, то окажется полезным изучение комплекса аутоиммунных показателей, часть которых будет специфичной как для системного воспалительного заболевания/васкулита, так и ЯК с системными проявлениями. При ЯК чувствительность для ASCA IgG- и для IgA-класса составляет 75% и 60%, соответственно.

Согласно полученных данных (табл. 4.19) исходные показатели РФ у больных не только 10 кратно превосходили аналогичные показатели у здоровых, но довольно существенно отличались между группами.

Так, 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.

Таблица 4.19

**Динамика маркеров аутоиммунных реакций у больных резистентным ЯК
под влиянием разных режимов терапии**

Показатели	Группы больных					Этапы обсеждения
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
РФ, МЕ/мл	225,2±2,84 ¹¹⁾	214,3±1,02 ¹⁾¹¹⁾	202,2±1,21 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	200,5±2,59 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	201,3±1,52 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	254,5±2,51 ¹¹⁾¹²⁾	245,7±2,85 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	190,6±2,96 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	184,4±2,86 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	170,2±1,24 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	250,1±1,60 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	233,2±2,74 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	185,2±2,80 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	171,2±1,50 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	161,3±2,98 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	220,9±2,99 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	190,6±2,48 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	177,2±2,58 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	166,5±1,46 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	150,4±2,68 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV
SS-A (Ro) - ядерные рибонуклеопротеины, (полипептиды), Ед/мл	140,7±0,36 ¹¹⁾	131,5±0,11 ¹⁾¹¹⁾	122,8±0,55 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	120,4±0,54 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	121,7±0,55 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	I
	155,9±0,20 ¹¹⁾¹²⁾	142,8±0,71 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	108,5±0,24 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	95,6±0,60 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	90,1±0,40 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	II
	150,2±0,87 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	130,8±0,45 ¹⁾¹¹⁾	88,6±0,30 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	75,6±0,31 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	70,3±0,21 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	III
	138,6±0,29 ¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	120,4±0,31 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	70,4±0,87 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	66,2±0,34 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	60,3±0,92 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	IV

Примечание. Показатели РФ у здоровых 29,5±0,95 МЕ/мл; SS-A (Ro) 22,3±0,24 ЕД /мл; SS-B (La) 31,2±0,26 Ед/мл; Jo-1 24,0±0,24 Ед/мл; антитела IgG к двухцепочечной ДНК 12,8±0,30 Ед/мл; антицитруллиновые антитела 13,2±0,11, Ед/мл.

Продолжение табл. 4.19

SS-B (La) - ядерн ые белки, Ед/мл	48,2±0,77 ¹¹⁾ 47,0±0,29 ¹¹⁾ 40,6±0,56 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 35,6±0,13 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	47,2±0,52 ¹¹⁾ 40,2±0,24 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾ 37,7±0,88 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 31,4±0,50 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	46,5±0,20 ¹¹⁾ 39,2±0,14 ²⁾¹¹⁾¹²⁾ 35,5±0,35 ²⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 32,0±0,99 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	46,4±0,54 ¹¹⁾ 38,8±0,60 ³⁾¹¹⁾¹²⁾ 35,1±1,27 ³⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 32,1±0,36 ³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	47,5±0,34 ¹¹⁾ 37,6±0,17 ¹¹⁾¹²⁾ 34,4±0,14 ⁴⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 32,0±0,10 ⁴⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	I II III IV
Jo-1 - ферме нт - синте таза амино ацилт рансп ортно й РНК, Ед/мл	105,5±0,47 ¹¹⁾ 120,8±0,55 ¹¹⁾¹²⁾ 115,9±0,24 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 95,4±0,30 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	100,2±0,71 ¹⁾¹¹⁾ 112,3±0,50 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾ 96,5±0,28 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 87,5±0,36 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	94,2±0,12 ²⁾⁵⁾¹¹⁾ 91,0±0,40 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾ 88,1±0,91 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 76,9±0,66 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	93,3±0,48 ³⁾⁶⁾¹¹⁾ 89,1±0,64 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾ 80,6±0,29 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 70,2±0,57 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	93,2±0,24 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾ 82,2±0,54 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 75,1±0,20 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 66,2±0,41 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	I II III IV

Продолжение табл. 4.19

Антит ета IgG к двухц епоче чной ДНК, Ед/мл .	48,1±0,25 ¹¹⁾ 51,1±0,86 ¹¹⁾¹²⁾ 44,2±0,47 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 40,5±0,23 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	45,1±0,10 ¹⁾¹¹⁾ 46,5±0,18 ¹⁾¹¹⁾ 43,3±0,63 ¹¹⁾¹⁵⁾ 38,8±0,34 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	44,2±0,19 ²⁾¹¹⁾ 40,2±0,24 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾ 37,7±0,50 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 35,6±0,45 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	44,5±0,17 ³⁾¹¹⁾ 38,2±0,30 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾ 32,0±0,54 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 28,1±0,95 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	44,0±0,54 ⁴⁾¹¹⁾ 38,0±0,80 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹²⁾ 30,4±0,65 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 25,4±0,40 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	I II III IV
Антиц итрул иновы е антит ела, Ед/мл	25,2±0,11 ¹¹⁾ 24,1±0,42 ¹¹⁾ 22,8±0,29 ¹¹⁾¹³⁾ 18,8±0,44 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	25,3±0,24 ¹¹⁾ 24,0±0,38 ¹¹⁾ 21,4±0,55 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 17,3±0,27 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	24,0±0,62 ¹¹⁾ 23,3±0,52 ¹¹⁾ 20,5±0,18 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 16,8±0,11 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	24,4±0,48 ¹¹⁾ 23,0±0,60 ¹¹⁾ 19,5±0,47 ³⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 16,0±0,29 ³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	24,3±0,24 ¹¹⁾ 22,6±0,28 ⁷⁾¹¹⁾ 18,9±0,16 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 15,6±0,29 ⁴⁾⁷⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	I II III IV

Именно этот момент, с нашей точки зрения, является одним из решающих, поскольку иммунная система распознает клетки, видоизмененные в антигенном контексте в качестве чужеродных и отвечает синтезом избыточного количества антител и иммунных комплексов. Превышение величины показателя РФ во 2-ой группе по всей вероятности обусловлено ятрогенным вмешательством, связанным не только с хирургическим этапом лечения, но и явлениями эндо- и экзотоксикоза, а, также видоизменением после операции не только структуры, но и функции пищеварительного аппарата, в особенности при больших объемах экстирпации кишечника и наложении анастомозов и пр. 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.

Исходное определение у больных SS-A (Ro) - ядерных рибонуклеопротеинов, (полипептидов) показало 12 кратное превышение по отношению к здоровым лицам. Вместе с тем, у представителей разных групп исходные значения были разными. Так, наибольшее значение имело место в группе 1, несколько ниже – в группе 2. В группах 3, 4 и 5 стартовая величина оказалась статистически не значимой при сравнении между 3-мя группами. Динамика данного показателя также была различной. Так в 1-ой группе на 2-м этапе уровень антител вырос и удерживался на таком уровне вплоть до этапа 3, а затем плавно снизился. Аналогичная закономерность была описана нами ранее при характеристике титра РФ.

Таким образом, динамическое изменение титров антител свидетельствует об общности их роли в патогенетических механизмах заболевания. В этом контексте следует указать, что ЯК относится к категории полигенных аутовоспалительных заболеваний. В группе 2 так же, как и при характеристике динамики РФ, отмечался вначале прирост показателя, а затем его литическое снижение. В группах 3-5 происходило постепенное уменьшение титра антител, при этом максимум депрессии SS-A (Ro) был достигнут в группе 5.

SS-B/La антиген – нуклеоцитоплазматический комплекс 48 kDa фосфопротеина с Ro РНК (hY1-hY5), являющийся терминальным транскрипционным фактором для РНК полимеразы III [49]. Исходная величина SS-B/La антител во всех группах больных была практически идентичной. Вместе с тем, исходный титр имел статистически достоверные различия с группой условно здоровых. Во всех группах больных на этапах исследования отслежен постепенный регресс величины SS-B/La, причем на 4-м этапе исследования величины в группах 2-5 не имели уже статистической

разницы от титра у здоровых, т.е. показатели у больных не различались с группой контроля. Представленная динамика SS-B/La по-нашему мнению указывает на отсутствие взаимосвязи с другими иммунологическими параметрами, отображающие наличие и активность аутоиммунных реакций и, в связи с чем, не может рассматриваться ни в качестве маркера, ни в качестве лабораторного теста, указывающего на активность аутоиммунных реакций при резистентном ЯК.

К миозитспецифическим антителам относятся антитела к аминоксилсинтетазам т-РНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS), частицам сигнального распознавания (SRP) и Mi-2, миозитассоциированным антигенам - антитела к PM-Scl, KJ [47]. Следует отметить, что именно Jo-1 антитела являются лабораторным маркером не только дерматомиозита, но и воспалительных заболеваний мышц воспалительного (инфекционного) характера. Кроме того, поражение мышц, возникающее при ЯК имеет аналогичные проявления, как и у пациентов с изолированным поражением поперечнополосатых мышц. Исходные значения Jo-1 у больных имели статистически достоверные различия от здоровых, причем титр антител был выше как в группе 1, так и 2, что указывает на общность механизмов антителообразования с РФ. Кроме того, схожая динамика титра антител Jo-1 и РФ в группах 1 и 2 (вначале увеличение, а затем снижение) может указывать на общность механизмов и влияние одних и тех же факторов на величину данных показателей. В группах 3-5 наблюдалось литическое понижение титра Jo-1, причем наименьшее значение имело место в группе 5.

Антитела IgG к двухцепочечной ДНК обычно являются маркером системной красной волчанки. У больных ЯК мы наблюдали двукратное увеличение титра антител IgG, при этом наивысшее значение имело место в группе 1 и 2. При этом в группе 1 на 2-м этапе титр антител сначала увеличился, а затем на 3-4 этапах постепенно снизился. В группе 2 литическое уменьшение было более активным. Темпы уменьшения титра IgG антител увеличивались от группы 3 к группе 5. В этой связи данный маркер

можно рассматривать не только в качестве показателя системных иммунных реакций, наряду с другими тестами, но и как показатель успешности лечения.

Anti-CCP (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, анти-ЦЦП, антицитруллиновые антитела) - высокоспецифичный маркер ревматоидного артрита. Anti-CCP – это аутоантитела, преимущественно относящиеся к классу Ig G. Они взаимодействуют с синтетическими пептидами, которые содержат цитруллин. Цитруллин – это атипичная, редкая аминокислота, входящая в состав филаггрина (белок эпидермиса, связывающий между собой кератиновые филаменты) [5]. Несмотря на то, что Anti-CCP являются классическим маркером ревматоидного артрита, повышение титра при ЯК расценивается как маркер системных аутоиммунных реакций с вовлечением суставов [81].

У обследованной категории больных 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). Вместе с тем, 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.

Внекишечные системные проявления у больных ЯК условно подразделяют на три категории [45; 162]. К первой из них относят состояния, обусловленные или инициированные высокой активностью заболевания. К ним относят: артропатии, поражения кожи, слизистых оболочек, глаз. Ко второй категории относятся аутоиммунные процессы, не связанные с активностью заболевания. К этой категории относятся: анкилозирующий спондилит, сакроилеит, первичный склерозирующий холангит, остеопороз и псориаз. К третьей категории относятся проявления ЯК, обусловленные

длительным воспалительным процессом и метаболическими нарушениями. К ним относятся: холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии и амилоидоз.

В таблице 4.20 представлены внекишечные варианты поражения внутренних органов. Традиционно они разделены на несколько градаций. К основной категории относятся состояния и заболевания, ассоциированные с активностью ЯК. Наиболее частым вариантом данной категории является артрит, полиартрит, артралгия, миозит/полимиозит. По исходным данным частота данных суставных проявлений наблюдалась у каждого 3-го пациента. Считается, что особенностями данных проявлений являются асимметричность поражения; вовлечение чаще мелких или мелких и крупных суставов как нижних, так и верхних конечностей по типу олигоартрита и/или синовита; мигрирующий характер суставного синдрома; отсутствие деструктивных изменений и деформации суставов на протяжении довольно длительного периода времени; отсутствие антинуклеарного и ревматоидного факторов в крови и синовиальной жидкости [81].

При анализе динамики суставного синдрома оказалось, что у представителей 1-ой группы разница между 1-м и 2-м этапами лечения составила 6,9%, что является отражением не только высокой активности иммуно-воспалительного синдрома, но, и, по нашему мнению, является отражением наслоением экстракишечных проявлений обусловленных высокой вероятностью или трансформацией язвенного процесса в рак. Таким образом, увеличение частоты суставного синдрома обусловлено даже не высокой активностью ЯК, сколько неопластической трансформацией. На 3-м этапе в этой группе частота суставных проявлений снизилась до уровня исходных величин и имела тенденцию к снижению на 4-м этапе на 2,3% в сравнении с 3-м.

Таблица 4.20

Динамика частоты внекишечных проявлений у больных резистентным ЯК под влиянием разных режимов терапии

Внекишечные проявления	Группы больных					Этапы обследования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Аутоиммунные проявления, ассоциированные с активностью ЯК						
Артрит, миозит	15(34,9%)	15(34,1%)	14(31,1%)	14(31,1%)	14(33,3%)	I
	18(41,8%) ¹⁾	16(36,4%) ¹⁾	12(26,7%) ^{1) 2) 1)}	10(22,2%) ^{1) 2) 1)}	8(19,0%) ^{1) 2) 3) 1)}	II
	15(34,9%) ¹⁾	14(31,8%) ^{1) 1)}	10(22,2%) ^{1) 2) 1) 1)}	10(22,2%) ^{1) 2) 1)}	6(14,3%) ^{1) 2) 3) 4) 1) 1)}	III
	14(32,6%) ¹⁾	11(25,0%) ^{1) 1) 1) 1)}	8(17,8%) ^{1) 2) 1) 1) 1)}	7(15,6%) ^{1) 2) 1) 1) 1)}	4(9,5%) ^{1) 2) 3) 4) 1) 1) 1)}	IV
Поражение кожи	10(23,3%)	10(22,7%)	9(20,0%)	10(22,2%)	9(21,5%)	I
	12(27,9%) ¹⁾	12(27,3%) ¹⁾	8(14,8%) ^{1) 2)}	7(15,6%) ^{1) 1)}	7(16,7%) ^{1) 2) 1)}	II
	9(20,9%) ¹⁾	8(18,2%) ^{1) 1)}	6(13,3%) ^{1) 2) 1) 1)}	5(11,1%) ^{1) 1) 1)}	3(7,1%) ^{1) 2) 3) 4) 1) 1)}	III
	7(16,3%) ^{1) 1) 1)}	6(13,6%) ^{1) 1) 1)}	4(8,9%) ^{1) 2) 1) 1) 1)}	4(8,9%) ^{1) 1) 1)}	-	IV
Поражение слизистой рта	5(11,6%)	4(9,1%)	5(11,1%)	4(8,9%)	4(9,5%)	I
	6(13,9%)	5(11,4%)	3(6,7%) ^{1) 2) 1)}	3(6,7%) ¹⁾	2(4,8%) ^{1) 2) 1)}	II
	3(6,9%) ^{1) 1)}	2(4,5%) ^{1) 1)}	2(4,4%) ¹⁾	1(2,2%) ^{1) 1) 1)}	-	III
	2(4,6%) ^{1) 1)}	1(2,3%) ^{1) 1)}	-	-	-	IV
Поражение глаз	5(11,6%)	5(11,4%)	5(11,1%)	5(11,1%)	5(11,9%)	I
	8(18,6%) ¹⁾	8(18,2%) ¹⁾	5(11,1%) ^{1) 2)}	5(11,1%) ¹⁾	4(9,5%) ^{1) 2)}	II
	8(18,6%) ¹⁾	7(15,9%) ¹⁾	4(8,9%) ^{1) 2)}	4(8,9%) ¹⁾	2(4,8%) ^{1) 2) 3) 4) 1)}	III
	3(6,9%) ^{1) 1) 1)}	2(4,5%) ^{1) 1) 1)}	2(4,4%) ^{1) 1) 1)}	2(4,4%) ^{1) 1) 1)}	1(2,4%) ^{1) 1) 1)}	IV

Примечание: различия между аналогичными показателями статистически значимы: ¹⁾ во 2-ой, 3-ей, 4-ой и 5-ой группах по сравнению с 1-ой группой; ²⁾ в 3-ей, 4-ой и 5-ой группах по сравнению со 2-ой группой; ³⁾ в 4-ой и 5-ой группах по сравнению с 3-ей группой; ⁴⁾ в 4-ой и 5-ой группах; ¹⁾ на 2-м, 3-м и 4-м этапе по сравнению с 1-м; ¹⁾ 3-м и 4-м этапе по сравнению со 2-м; ¹⁾ на 3-м и 4-м этапе.

Продолжение табл. 4.20

Аутоиммунные состояния, не ассоциированные с активностью ЯК						
Анкилозирующий спондилит	-	-	-	-	-	I
	-	-	-	-	-	II
	2(4,6%)	2(4,5%)	2(4,4%)	2(4,4%)	1(2,4%)	III
	5(11,6%)	4(9,1%)	3(6,7%) ¹⁾	3(6,7%) ¹⁾	1(2,4%) ¹⁾²⁾³⁾	IV
Тиреоидит	7(16,3%)	8(18,2%)	7(15,6%)	7(15,6%)	7(16,7%)	I
	16(37,2%) ¹⁾	17(38,6%) ¹⁾	7(15,6%) ^{1) 2)}	6(13,3%) ¹⁾	7(16,7%) ¹⁾²⁾	II
	22(51,2%) ^{1) II)}	18(40,9%) ^{1) 1)}	8(14,8%) ^{1) 2)}	9(20,0%) ^{1) 1) II)}	9(21,5%) ^{2)3) 1) II)}	III
	26(60,5%) ^{II) III)}	16(36,4%) ^{1) 1) II) III)}	11(24,4%) ^{1) 2) 1) II) III)}	12(26,7%) ^{1) 1) II) III)}	10(23,8%) ^{1)2) 4) 1) II) III)}	IV
Заболевания, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями						
Холелитиаз	-	-	-	-	-	I
	-	-	-	-	-	II
	1(2,3%)	1(2,3%)	1(2,2%)	1(2,2%)	2(4,8%)	III
	1(2,3%)	2(4,5%)	1(2,2%)	1(2,2%)	2(4,8%)	IV
Стеатогепатит	4(9,3%)	4(9,1%)	5(11,1%)	4(8,9%)	5(11,9%)	I
	4(9,3%)	4(9,1%)	5(11,1%)	4(8,9%)	5(11,9%)	II
	8(18,6%) ^{II)}	6(13,6%) ^{1) 1) II)}	6(13,3%)	6(13,3%) ^{1) 1) II)}	6(14,3%) ¹⁾	III
	8(18,6%) ^{II)}	7(15,9%) ^{1) II)}	7(15,6%) ^{II)}	7(15,6%) ^{1) II)}	7(16,7%) ^{1) II)}	IV
Тромбозы	-	-	-	-	-	I
	-	-	-	-	-	II
	5(11,6%)	4(9,1%)	4(8,9%)	4(8,9%)	3(7,1%) ¹⁾	III
	13(30,2%) ^{III)}	10(22,7%) ^{1) III)}	6(13,3%) ^{1) 2) III)}	6(13,3%) ^{1) 2) III)}	5(11,9%) ^{1)2) III)}	IV

Во 2-ой группе наблюдения на 2-м этапе лечения также имела тенденция роста, что, по-видимому, связано с увеличением активности системного воспаления в операционном и постоперационном периоде. На 3-м и 4-м этапах лечения наблюдался регресс на 4,6 и 11,4% соответственно по сравнению со 2-м этапом лечения. В группе 3 наблюдалась отчетливая регрессивная динамика суставных и/или мышечных проявлений. В группе 4 регресс симптомов был чуть более активным по сравнению с группой 3, однако различия имели лишь тенденцию к уменьшению. В группе 5 отмечена статистически достоверная разница частоты мышечных и суставных проявлений, причем она имела место как по сравнению с исходными данными, так и с аналогичными показателями на 3 и 4-м этапах терапии.

Периферический артрит встречается у 10–20% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Наблюдается два его типа. Периферический артрит 1-го типа характеризуется поражением крупных суставов: коленных, голеностопных, запястных [81]. Данный тип протекает как обратимый реактивный процесс, связанный с обострением колита и как правило протекает с увеитом и узловой эритемой. Его продолжительность составляет 5–10 недель. Периферический артрит 2-го типа - симметричный полиартрит, развивающийся независимо от активности колита и имеющий хроническое течение чаще с поражением мелких суставов кистей. Периферический артрит 2-го типа часто сочетается с увеитом и никогда с узловой эритемой.

Анкилозирующий спондилоартрит — серонегативная воспалительная артропатия, характеризующаяся сакроилеитом и прогрессирующим анкилозом суставных поверхностей позвонков. Встречается у 1–6 % пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические критерии диагностики включают: боли в нижней части спины, продолжающиеся свыше трех месяцев; ограничение подвижности позвоночника в двух проекциях и снижение экскурсии грудной клетки [5]. При сочетании любого из этих клинических признаков с двусторонним сакроилеитом 2–4-й степени или односторонним илеитом 3–4-й степени диагноз не вызывает сомнений. Золотым стандартом диагностики сакроилеита является ядерная магнитно-резонансная томография.

Изолированный сакроилеит — воспаление в крестцовоподвздошных суставах без доказательства прогрессирующего заболевания позвоночника. По рентгенологическим данным распространенность изолированного сакроилеита достигает 18 %, компьютерными исследованиями он выявляется чаще и раньше - у 32 % больных, радиоизотопной сцинтиграфией - у 42 % пациентов ЯК [351]. У большинства пациентов изолированный сакроилеит протекает бессимптомно, у небольшой части проявляется болями в спине.

Согласно полученным данным, анкилозирующий полиартрит возникал у пациентов, начиная с 3-го этапа наблюдения и увеличивался к 4-му. Такая динамика относится к 1-ой и 2-ой группам больных, в меньшей степени к 3-ей и 4-ой группе. В 5-ой группе, во-первых, численность таких пациентов была статистически меньше, чем в группах 1-4, а во-вторых, отсутствовал рост численности пациентов с новыми случаями такой суставной и вертебральной патологии.

При анализе динамики суставного синдрома оказалось, что у представителей 1-ой группы разница между 1-м и 2-м этапами лечения составила 6,9%, что является отражением не только высокой активности иммуно-воспалительного синдрома, но, и, по нашему мнению, является отражением наслоением внекишечных проявлений обусловленных высокой вероятностью или трансформацией язвенного процесса в рак. Таким образом, увеличение частоты суставного синдрома обусловлено даже не высокой активностью ЯК, сколько неопластической трансформацией. На 3-м этапе в этой группе частота суставных проявлений снизилась до уровня исходных величин и имела тенденцию к снижению на 4-м этапе на 2,3% в сравнении с 3-м. Во 2-ой группе наблюдения на 2-м этапе лечения также имела тенденция роста, что, по-видимому, связано с увеличением активности системного воспаления в операционном и постоперационном периоде. На 3-м и 4-м этапах лечения наблюдался регресс на 4,6 и 11,4% соответственно по сравнению со 2-м этапом лечения. В группе 3 наблюдалась отчетливая регрессивная динамика суставных и/или мышечных проявлений. В группе 4 регресс симптомов был чуть более активным по сравнению с группой 3, однако различия имели лишь тенденцию к уменьшению. В группе 5 отмечена статистически достоверная разница частоты

мышечных и суставных проявлений, причем она имела место как по сравнению с исходными данными, так и с аналогичными показателями на 3 и 4-м этапах терапии.

Кожные проявления резистентного ЯК (узловатая эритема и гангренозная пиодермия) наблюдались только в периоды наиболее высокой активности кишечного процесса в кишечнике и являлись свидетельством генерализации процесса. По нашим данным они встречались у каждого 4-го пациента, причем, если в 1-ой и 2-ой группах их регресс наблюдался лишь после увеличения на 2-м этапе наблюдения, то начиная с 3-ей группы уменьшение частоты проявлений поражения кожи носили значительно более выраженный характер. Результаты лечения практически не имели отличий у представителей 3-ей и 4-ой групп. Напротив, в 5-ой группе регресс был настолько активным, что на 4-м этапе лечения кожные проявления вообще отсутствовали.

Узловатая эритема представляет собой возвышающиеся, мягкие, болезненные, не изъязвляющийся эритематозные узлы, расположенные чаще всего в претибиальной области на голених. Они встречаются в 1–9 % случаев с преобладанием у женщин. Классическая форма гангренозной пиодермии характеризуется болезненным изъязвлением кожи с пурпурно-фиолетовыми подрытыми краями. Язва обычно меньше 4 см в диаметре, в отдельных случаях процесс может быть более распространенным. Гистологически патогномоничных признаков заболевания нет, выявляется интенсивный нейтрофильный инфильтрат в дерме и подкожных тканях, иногда с эпителиоидными гранулемами, возможны фибриноидный некроз и кровоизлияния. Высок риск вторичной инфекции. Частота встречаемости составляет 0,5–2 % всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Поражение слизистой полости рта у обследованных нами пациентов встречались довольно редко, причем их частота напрямую зависела от активности воспалительного процесса в кишечнике. Наиболее частыми проявлениями были гингивиты, стоматиты и единичные безболезненные язвочки слизистой щек. Следует подчеркнуть, что поражение слизистой полости рта по-видимому, как ни один из других признаков, является наиболее динамично изменяющимся признаком,

зависящим от активности ЯК. Так, в группе 3 и 4 на 4-м этапе наблюдения слизистые изменения уже отсутствовали, а группе 5 они полностью регрессировали, начиная с этапа 3, что является отражением более активного противовоспалительного лечения в данной группе по сравнению с группами 3 и 4.

Ирит - воспаление радужной оболочки, проявляющееся болью, светобоязнью, снижением и нечеткостью зрения, покраснением, уменьшением размера зрачка [1]. Эписклерит — воспаление богатого сосудами наружного слоя склеры, расположенного непосредственно под конъюнктивой. Эписклерит можно предполагать при остром покраснении одного или двух глаз, проявляющемся чувством жжения или раздражения. Он не ассоциирован с потерей зрения, светобоязнью или нарушением зрачкового ответа на свет. Зрачок не изменен. При глазном исследовании обнаруживают белые участки склеры между инъецированными сосудами. Наряду с легкими формами эписклерита существуют и прогностически неблагоприятные его варианты - задний эписклерит, некротический, ассоциированный с кератитом. Увеит может локализоваться в передней камере, захватывая ирис и цилиарное тело, и реже в задней камере с вовлечением в процесс стекловидного тела, хориона и сетчатки. Пациенты отмечают боль и ощущение песка в глазах, фотофобию, нечеткость видимых предметов. Увеит, как правило, односторонний. Он может быть острым или хроническим. Острый начинается неожиданно с боли и покраснения глаза, светобоязни; хронический развивается исподволь с утраты контрастности или ясности изображения.

Первичный склерозирующий холангит весьма редкое заболевание. Наиболее часто пациенты жалуются на слабость, абдоминальную боль, повышение температуры, зуд, потерю массы тела [45]. Желтуха и синдром портальной гипертензии обнаруживаются на поздних стадиях заболевания. При физикальном исследовании выявляются: гепатоспленомегалия, гиперпигментация, расчесы. Биохимическим маркером служит повышение уровня щелочной фосфатазы в 3–10 раз. Повышенный уровень IgM, антинейтрофильные, перинуклеарные и антиядерные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, кардиолипину и

Saccharomyces cerevisiae. Золотой стандарт диагностики холангита - эндоскопическая ретроградная холангиография.

Относительно стеатогепатита, то во всех группах наблюдения, не зависимо от тяжести течения ЯК и способа лечения/реабилитации, мы не установили статистически достоверной разницы между группами больных. Имела место тенденция чуть большей частоты стеатогепатита в группе 1. Во всех группах численность таких пациентов увеличилась в 1,5-2 раза между 2-м и 3-м этапами наблюдения.

Относительно тромбозов и их взаимосвязи с процессами системного воспалений, вопрос остается во многом спорным. Известно, что системная воспалительная реакция и локальное воспаление атеромы является одним из механизмов, лежащим в основе атеротромбоза и развития инфаркта миокарда. Несмотря на то, что убедительных данных взаимосвязи между ЯК и его проявлениями, и тромботическим процессом не установлено, однако, через механизмы системной воспалительной реакции они могут быть весьма взаимозависимыми, что и поясняет значимый прирост тромботических событий по нашим данным. Главным образом это касалось группы 1 с неблагоприятным прогнозом, как с позиции течения ЯК, так и высоковероятной толстокишечной неоплазии, частным проявлением которой как раз и является тромбофилия и тромбоцитоз. В этой же группе прирост частоты тромбозов составил 2,3 раза. Напротив, в группах с менее активным воспалительным процессом (3-5), частота тромбозов имела лишь тенденцию к увеличению.

Таким образом, среди внекишечных проявлений резистентного ЯК преобладают поражения суставов и/или мышц (32%), реже – кожи (21%), еще реже – поражения слизистой полости рта и глаз (по 11%).

Частота вовлечения в системный процесс суставов и/или мышц при наличии резистентности по сравнению с данными литературы возрастает вдвое.

Суставной и/или мышечно-суставной синдром у больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) является наиболее частым внекишечным проявлением язвенного колита, причем частота указанных проявлений существенно

увеличивается как вовремя, так и непосредственно после хирургического лечения (1 и 2 этапы наблюдения).

Наибольший и наиболее активный регресс мышечно-суставных проявлений резистентного ЯК наблюдается на фоне комплексного лечения/реабилитации с включением традиционных медикаментозных средств (топические и локальные глюкокортикоидные гормоны, иммунодепрессанты, аминосалицилаты и пр.), локального озонирования толстого кишечника и сеансов ИНБГТ.

К аутоиммунным состояниям, не ассоциированным с активностью ЯК относятся анкилозирующий спондилоартрит, частота которого на протяжении 3-х летнего периода наблюдения значимо двукратно возросла лишь в группе больных с малигнизацией и у лиц, подвергшихся оперативному лечению (группа 2).

Частота тиреоидита при исходном исследовании составила 17% и имела прогрессирующий характер течения в группе 1 (3,5 кратно по сравнению с исходными данными) и в меньшей степени в группе 2 (2,2 кратно). В остальных группах нехирургического лечения (3-5 группы) увеличение частоты заболевания было постепенным, а максимальная частота к концу периода наблюдения равнялась 24% в отличие от группы 1 и 2 (60 и 36% соответственно).

Частота выявления первичного склерозирующего холангита не превышала 2,5% и на фоне наблюдения не имела тенденции к увеличению.

Стеатогепатит наряду с хроническим тиреоидитом, является одним из довольно частых заболеваний при резистентном ЯК с нарастанием частоты развития в процессе наблюдения.

Тромботические события впервые зарегистрированы в сроки наблюдения более года. Темпы прироста частоты тромбозов при проспективном наблюдении были разные. Так, у представителей 1-ой группы они возросли втрое, у представителей 2-ой группы – вдвое, а у пациентов 3, и 5 групп – в 1,2 раза по сравнению с исходными данными.

4.4. Маркеры сосудистого повреждения

В последние годы ЖК рассматривают сквозь комплекс полиэтиологических механизмов, имеющих общие звенья прогрессирования. Одним из мало изученных патогенетических механизмов является нарушения процессов сосудистого кровообращения, микроциркуляции и клеточной адгезии-агрегации.

Секреторная функция эндотелия сосудов заключается в высвобождении, как в кровоток, так и в сосудистую стенку веществ, обладающих вазоконстрикторными (вазоактивные пептиды, эндотелины, а именно эндотелин 1 (ЭТ-1) и вазодилаторными (оксид азота) свойствами.

Эндотелиальная дисфункция проявляется в снижении секреции эндотелиальными клетками NO, увеличении синтеза эндотелина 1, увеличении уровня эндоперекисей и активных форм кислорода, снижении чувствительности гладкомышечных клеток к вазодилаторам [103].

В процессе экспериментальных исследований было доказано существование механизма синтеза NO в эндотелии и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов подслизистого слоя кишечника крысы и человека. Источниками NO в пищеварительной системе служат тучные клетки, резистентные и инфильтративные лейкоциты, нейтрофилы и макрофаги, энтеральные нейроны.

Эндогенное образование оксида азота важно для поддержания микроциркуляции в мезентериальных сосудах и целостности слизистой кишечника [123]. Ингибирование NO-синтазы (NOS) ведет к значительному снижению мезентериального кровотока.

Медиатором, обладающим противоположным действием NO является эндотелин 1, который при введении здоровым людям приводил к снижению мезентериального кровотока на 30% от исходного.

Считается, что эндотелин 1 является одним из известных на сегодняшний день веществ, оказывающих повреждающее воздействие на слизистую оболочку толстой

кишки в эксперименте с острым воспалением, индуцированным ацетилсалициловой кислотой [132].

Отмечено также, что сосудистые эндотелиальные, нервные и поверхностные эндотелиальные клетки обладают выраженной эндотелийподобной иммунореактивностью.

Установлено, что введение эндотелина 1 активирует сокращение мышц толстой и подвздошной кишок у экспериментальных животных. При воспалительном процессе в кишечнике с участием эндотелина 1 происходит повреждение сосудистого эндотелия слизистой кишечника с нарушением микроциркуляции, возникновением микротромбов и дальнейшими трофическими изменениями [195].

Механизмы кишечной перистальтики являются NO-зависимыми. Он является главным ингибиторным медиатором, вызывающим расслабление/дилатацию гладкой мускулатуры пищеварительной трубки и большинства сфинктеров. Дефицит его синтеза приводит к ухудшению цитопротекции и образованию эрозий и язв в желудке.

У больных ЯК и болезнью Крона имеет место феномен лейкоцитарной «гиперадгезии» и микрососудистой дисфункции, что связывают с неспособностью эндотелия к синтезу оксида азота, а также, это прогрессирующее снижение перфузии с развитием ишемии и ремоделирования сосудистого русла, что сопровождается феноменом гиперкоагуляции и провоцирует ухудшение репаративных процессов и длительное не заживление язвенных эрозий [228].

В таблице 4.21 представлены показатели, отражающие функциональное состояние сосудистого эндотелия. Исходные параметры ЭТ-1 во всех группах больных статистически значимо превышают уровень здоровых людей. Причем, если на 1-м этапе исследования ЭТ-1 превышал группу здоровых на 3,7 мг/мл, то уже на 2-м – 7,2 мг/мл. На последующих этапах содержание ЭТ-1 медленно снижалось, но на финальном этапе по-прежнему в 2 раза превышала уровень здоровых лиц.

Таблица 4.21

**Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных резистентным ЯК на этапах лечения и у здоровых,
(M±m)**

Показатели	Этапы наблюдений	Группы больных					Здоровые (n=30)
		1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)	
Вазоконстрикторы							
ЭТ1, пг/мл	I	7,7±0,03 ¹¹⁾	7,6±0,04 ¹¹⁾	7,9±0,05 ¹¹⁾	7,7±0,04 ¹¹⁾	7,5±0,03 ¹¹⁾	4,0±
	II	11,2±0,01 ^{11) 12)}	10,7±0,05 ^{11) 12)}	9,7±0,03 ^{2) 11) 12)}	7,6±0,04 ^{3) 6) 11)}	6,5±0,05 ^{4) 7) 11) 12)}	0,03
	III	9,5±0,02 ^{11) 13) 15)}	9,0±0,02 ^{11) 13)}	8,0±0,04 ^{2) 11) 15)}	7,2±0,02 ^{3) 6) 11)}	6,1±0,03 ^{4) 7) 9) 13)}	
	IV	8,0±0,03 ^{11) 16)}	7,5±0,03 ^{11) 16)}	7,1±0,02 ^{2) 5) 11) 14) 16)}	6,1±0,01 ^{3) 6) 8) 11) 14) 16)}	5,5±0,02 ^{4) 7) 9) 10) 11) 14)}	
ТхА2, нг/мл	I	22,8±0,12 ¹¹⁾	22,0±0,14	21,4±0,08 ¹¹⁾	23,1±0,13 ¹¹⁾	21,8±0,14 ¹¹⁾	7,1±
	II	28,5±0,10 ^{11) 12)}	24,8±0,13 ^{1) 11) 12)}	22,0±0,18 ^{2) 5) 11) 12)}	20,1±0,19 ^{3) 6) 11) 12)}	17,1±0,20 ^{4) 7) 9) 10) 11) 12)}	0,08
	III	25,3±0,15 ^{11) 13)}	20,9±0,09 ^{1) 11) 13) 15)}	17,9±0,06 ^{2) 5) 11) 13) 15)}	15,9±0,11 ^{3) 6) 8) 11) 13) 15)}	13,2±0,11 ^{4) 7) 9) 10) 11) 13) 15)}	
	IV	20,2±0,06 ^{11) 14) 16) 17)}	17,5±0,10 ^{1) 11) 14) 16) 17)}	15,9±0,19 ^{2) 5) 11) 14) 16) 17)}	12,2±0,09 ^{3) 6) 8) 11) 14) 16) 17)}	9,4±0,07 ^{4) 7) 9) 10) 11) 14) 16) 17)}	
Вазодилататоры							
Pgl2, нг/мл	I	30,1±0,14 ¹¹⁾	31,3±0,18 ¹¹⁾	30,1±0,24 ¹¹⁾	30,3±0,17 ¹¹⁾	30,8±0,34 ¹¹⁾	80,2±
	II	28,2±0,40 ^{11) 12)}	30,5±0,24 ^{11) 12)}	35,2±0,59 ^{2) 5) 11) 12)}	36,1±0,16 ^{3) 6) 11) 12)}	39,5±0,12 ^{4) 7) 9) 10) 11)}	0,86
	III	36,4±0,50 ^{11) 13)}	40,2±0,26 ^{1) 11) 13) 15)}	41,5±0,16 ^{2) 11) 13)}	44,2±0,21 ^{3) 6) 8) 11) 13) 15)}	46,9±0,17 ^{4) 7) 9) 10) 11) 12) 13) 15)}	
	IV	42,2±0,12 ^{11) 14) 16) 17)}	45,5±0,56 ^{1) 11) 14) 16) 17)}	48,9±0,09 ^{2) 5) 11) 14) 16) 17)}	54,9±0,24 ^{3) 6) 8) 11) 14) 16) 17)}	59,0±0,52 ^{4) 7) 9) 11) 14) 16) 17)}	
NO, мкмоль/л	I	2,0±0,01 ¹¹⁾	2,0±0,03 ¹¹⁾	2,1±0,02 ¹¹⁾	2,1±0,04 ¹¹⁾	2,2±0,01 ^{10) 11)}	7,2±
	II	1,9±0,03 ¹¹⁾	1,9±0,02 ^{11) 12)}	2,4±0,04 ^{2) 11) 12)}	2,8±0,02 ^{3) 6) 11)}	3,4±0,02 ^{4) 7) 9) 11) 12)}	0,03
	III	2,2±0,02 ¹¹⁾	2,4±0,01 ^{11) 15)}	3,0±0,01 ^{2) 5) 11)}	3,8±0,01 ^{3) 6) 8) 11) 13) 15)}	4,2±0,01 ^{4) 7) 9) 10) 11) 13) 15)}	
	IV	2,4±0,01 ^{11) 16)}	2,9±0,06 ^{1) 11) 14) 16)}	3,3±0,03 ^{2) 5) 11) 14)}	4,5±0,02 ^{3) 6) 8) 11) 14) 16)}	5,8±0,03 ^{4) 7) 9) 10) 11) 14) 16) 17)}	
ГМФ, пмоль/мл	I	6,2±0,08 ¹¹⁾	6,3±0,02	6,4±0,04	6,1±0,02	6,3±0,05 ¹¹⁾	15,8±
	II	5,9±0,03 ^{11) 12)}	6,0±0,03	7,7±0,03 ^{2) 12)}	8,5±0,03 ¹²⁾	9,0±0,01 ^{4) 7) 9) 11) 12)}	0,03
	III	7,5±0,01 ^{11) 15)}	7,9±0,04 ^{13) 15) 17)}	8,9±0,01 ^{2) 5) 13)}	9,9±0,01 ^{8) 13) 15)}	10,6±0,02 ^{4) 7) 9) 10) 11) 13) 16) 15)}	
	IV	7,8±0,02 ^{11) 14) 16)}	8,8±0,02 ^{1) 14) 16)}	9,2±0,02 ^{2) 5) 14) 16) 17)}	11,3±0,04 ^{8) 14) 16) 17)}	12,8±0,03 ^{4) 7) 9) 10) 11) 14) 17)}	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Можно полагать, что такая закономерность обусловлена как активацией системной и локальной воспалительной реакции [162], так и повреждением сосудов, связанной с оперативным этапом лечения, а также неоангиогенезом, обусловленным опухолевой прогрессией [5]. Во 2-ой группе наблюдения закономерность изменений была подобной 1-ой группе, однако превышение значений было выражено в меньшей степени, однако прослеживалось на всех без исключения этапах обследования. У представителей 3-ей группы величина ЭТ-1 на всех этапах была еще меньше, чем в 1-ой и 2-ой группах, что, по-видимому, обусловлено отсутствием хирургической травматизации тканей и меньшей активностью воспаления. В 4-ой группе изменения на 1-3 этапах имели только тенденционный характер и лишь к 4-му этапу было получено статистически значимое снижение ЭТ-1 в сыворотке крови. В 5-ой группе значимое уменьшение ЭТ-1 наблюдалось между 1-м и 2-м и между 3-м и 4-м этапами наблюдения. Но все равно, на финальном этапе, несмотря на достигнутые наименьшие значения среди всех групп больных, содержание ЭТ-1 значимо отличался от группы контроля.

Тромбоксан А2 (ТхА2) во всех группах больных в 2,5 раза превышал аналогичную величину у здоровых. В 1-ой группе максимальный его уровень был продемонстрирован на 2-м этапе с последующим неинтенсивным, но статистически значимым уменьшением. Во 2-ой группе максимальная концентрация ТхА2 получена также на 2-м этапе, но она была значимо меньше, чем на этом же этапе исследования у представителей 1-ой группы. На 4-м этапе уровень ТхА2 также был достоверно ниже, чем у представителей 1-ой группы и в сравнении с 3-м этапом обследования. У пациентов 3-ей группы статистически значимые различия были получены только между 2-м и 3-м этапами, а также между 3-м и 4-м, причем финальное значение было статистически достоверно меньше, чем у представителей 1-ой и 2-ой групп. Наименьшее значение ТхА2 было получено у больных 5-ой группы на 4-м этапе наблюдения, причем в этой группе различия с контрольной группой было минимальным.

Исходный уровень простагландина I₂ (Pgl₂) у больных был в 2,5 раза меньше, 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 гуанозинмонофосфата (ГМФ/GMF) 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.

Вместе с тем, классические патофизиологические механизмы у больных ЯК во многом видоизменяются/извращаются по нескольким причинам: наличие активного неиммунного (гнойного) и аутоиммунного воспаления, повреждение сосудов с образованием противэндотелиальных антител с последующим развитием асептического васкулита за счет отложения иммунных комплексов в сосудистой эндотелии, лежащего в основе висцеральных проявлений (пульмонит, миокардит, гломерулонефрит, иридоциклит, тиреоидит) [254].

Барьерная роль эндотелия сосудов в организме определяет ее значение в осуществлении регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза, местного воспаления [123]. Эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Поддержание нормального базального тонуса сосудов, предотвращение ремоделирования сосудистой стенки эндотелий осуществляется за счет непрерывной базальной выработки NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Снижение продукции оксида азота среди биологически активных веществ (простациклина; активных форм кислорода; ЭТ-1), секретируемых эндотелием, является основным проявлением эндотелиальной дисфункции. Достаточный синтез NO и предотвращение его инактивации способствует улучшению микроциркуляции при хронических воспалительных процессах. Важнейшей функцией NO являются антиагрегационное действие, препятствующее прилипанию тромбоцитов к сосудистой стенке; способность тормозить синтез коллагена гладкомышечными клетками сосудов, цитотоксический эффект макрофагов к бактериям за счет генерации активных форм кислорода [318].

При внутривенном введении озона основными реагентами являются клеточные мембраны форменных элементов крови (эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов), клетки сосудистой стенки и плазменные метаболиты [6-7]. Активация метаболизма наблюдается даже при введении очень низких доз озона, которое сопровождается повышением содержания в крови свободного и растворенного кислорода [72]. На фоне этого отмечается интенсификация активности ферментов, катализирующих аэробные процессы окисления углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ. По мере нарастания дозы озона в плазматической мембране модифицируются силы межмолекулярного воздействия, что проявляется изменением зарядового состояния клеточной поверхности. Противовоспалительный эффект озона связан с окислением арахидоновой кислоты и ее производных, восстановлением метаболической реакции в тканях в месте воспаления и окислением двойных связей в других (сугубо патологических) соединениях – медиаторах воспаления; повышением метаболической активности нейтрофилов [97]. Влияние озона на систему гемостаза является также дозозависимым эффектом: низкие дозы вызывают гипокоагуляцию за счет снижения показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза и увеличения фибринолитической активности [347]. Озон оказывает благоприятное действие на микроциркуляцию [53]. Взаимодействуя с двойными связями жирных кислот, озон способствует повышению эластичности мембран эритроцитов, а активация кислороднезависимых процессов сопровождается повышением содержания АТФ. Установлено, что АТФ активирует натрий-калий АТФ-азу с нормализацией диффузии ионов калия и натрия, в результате происходит достижение потенциала покоя эритроцитов и улучшения реологических свойств крови. При увеличении 2,3-ДФГ (определяет прочность связи гемоглобина с кислородом) улучшается отдача последнего тканям, поэтому усиливается кислородтранспортная функция крови. Одним из основных механизмов положительного влияния озона на микроциркуляцию является

его взаимодействие с фосфолипидами мембран эритроцитов, за счет чего повышается их деформабельность. Озон способствует расширению капилляров и венозных сосудов, за счет чего возрастает венозный отток [166].

На рис. 4.2 представлена достоверность зависимости эндотелиальной функции сосудов от тяжести течения резистентного ЯК. В группе 1 высоко достоверные статистические зависимости получены для показателей ЭТ-1 ($p=0,01$), TxA2 ($p=0,003$) и NO ($p=0,006$). Во 2-ой группе ЭТ-1 ($p=0,03$), TxA2 ($p=0,02$) и NO ($p=0,01$), в 3-ей группе ЭТ-1 ($p=0,04$), TxA2 ($p=0,04$) и NO ($p=0,03$), в 4-ой группе ЭТ-1 ($p=0,03$), TxA2 ($p=0,04$) и NO ($p=0,03$), в 5-ой группе ЭТ-1 ($p=0,02$), TxA2 ($p=0,02$) и NO ($p=0,04$).

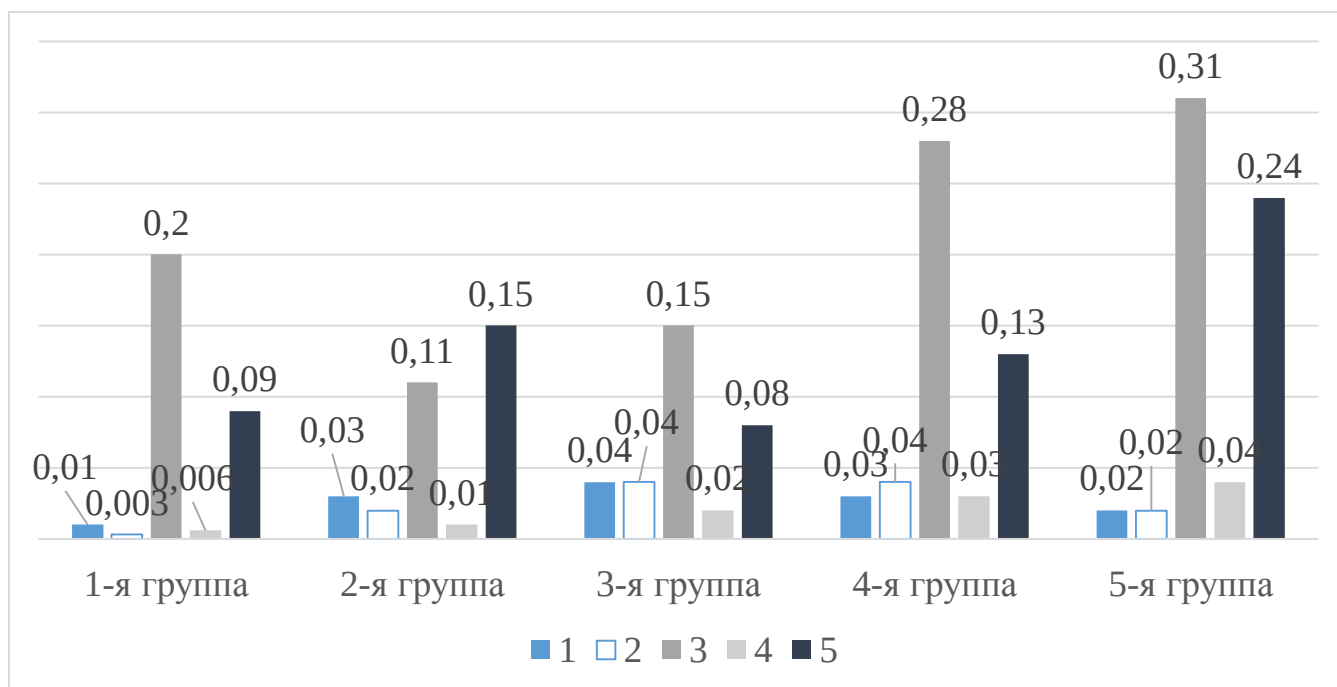


Рис. 4.2. Достоверность зависимости эндотелиальной функции сосудов (p R) от тяжести течения резистентного ЯК.

Примечание. 1 – ЭТ-1, 2 - TxA2, 3 - PGI2, 4 - NO, 5 - ГМФ.

Таким образом, у больных резистентным ЯК формируется выраженный дисбаланс вазодилаторной и вазоконстрикторной систем, что в несравненно большей степени касается больных в стадии малигнизации

кишечного язвенно-некротического процесса и пациентов, подвергнутых хирургическому лечению. Преобладание маркеров повреждения сосудистой ткани и критический дисбаланс вазодилаторы/вазоконстрикторы обусловлен, высокой степенью активности локального кишечного язвенно-гнойно-некротического и системного аутоиммунного воспалительного процесса, малигнизацией, большой хирургической травмой, особенностями течения послеоперационного периода и наличием, и тяжестью осложнений. Постепенное и малоактивное восстановление баланса вазоконстрикторы/вазодилаторы на протяжении годичного периода наблюдения было в «хирургических» (1-я и 2-я) группах больных. Традиционное противовоспалительное лечение в 3-ей группе способствовало частичному восстановлению балансу вазоконстрикторы/вазодилаторы. Максимальный вазопротективный эффект был достигнут у представителей 5-ой группы, что обусловлено специфическим которые помимо стандартного противовоспалительного лечения получали озонотерапию и ИНБГТ на реабилитационном этапе лечения. Использование озонотерапии и гипокситерапии у больных резистентным ЯК патогенетически обоснованно и позволяет осуществлять вторичную профилактику сосудистого повреждения.

4.5. Патогенетическая роль вязкостных, кагуляционных и агрегационных нарушений

Ведущими механизмами в патогенезе ЯК являются нарушения иммунной системы, дисбаланс цитокиновой регуляции, истощение системы антиоксидантной защиты, гиперактивация воспаления и угнетение противовоспалительной защиты, на фоне чего поддерживается хроническое воспаление, интоксикация с метаболическими нарушениями и, как следствие, прогрессирование микроциркуляторных расстройств и гипоксия тканей [57; 58; 59; 65].

Проблема кровотечений и тромбозов всегда существовала у больных ЯК, что с одной стороны обусловлено геморрагическим синдромом при активном кишечном язвенно-некротическом процессе, а с другой – хроническим синдромом внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови [19; 182; 220]. В разные периоды заболевания и при разных клинико-морфологических вариантах ЯК существует тонкая грань между геморрагическим и тромботическим процессами [182].

Вязкость крови при ЯК всегда имеет важное не только патогенетическое, но и клиническое значение. Это обусловлено существованием диарейного синдрома с потерей жидкости, электролитов и протеинов, что является одним из важных условий развития сгущения крови и повышения ее тромбогенных характеристик [31]. С другой стороны, раковая трансформация, как и практически вся онкологическая патология пищеварительной системы, является дополнительным фактором, усиливающим существование гиперкоагуляции [219]. Следует отметить, что исходные значения вязкости во всех группах больных статистически значимо превосходили показатель у здоровых (табл. 4.22).

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.

Таблица 4.22

**Динамика вязкости крови под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК,
а также у здоровых, (M±m)**

Показатель	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Вязкость крови, ед. вязкости	I	19,1±0,07 ¹¹⁾	18,4±0,02 ^{1) 11)}	17,4±0,07 ²⁾¹¹⁾	17,5±0,12 ³⁾¹¹⁾	17,3±0,21 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	12,3±0,08
	II	15,2±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	16,3±0,13 ¹¹⁾¹²⁾	17,2±0,09 ²⁾¹¹⁾	16,7±0,11 ¹¹⁾	15,1±0,24 ⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	11,8±0,06 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	12,4±0,12 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	17,1±0,11 ²⁾⁵⁾⁶⁾¹¹⁾	16,6±0,04 ³⁾¹¹⁾	13,2±0,05 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	16,0±0,01 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	14,5±0,10 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	17,2±0,15 ⁵⁾⁶⁾¹¹⁾	16,1±0,19 ⁸⁾¹¹⁾	13,4±0,11 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	

Примечание (Тут и в табл. 7.2). 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

По нашему мнению, такая динамика в хирургических группах больных обусловлена прежде всего предоперационным и послеоперационным периодами с довольно большим объемом введения плазмозамещающих жидкостей, оказывающих влияние не только на величину объема циркулирующей крови и плазмы, но и вязкостные параметры. В последующем на этапах 3-4 происходило возрастание вязкости по-видимому за счет утраты части толстого кишечника в результате операции и уменьшения секреторной поверхности для потери жидкости и протеинов с калом. 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 основании полученных и прокомментированных результатов можно считать, что у пациентов с опухолевой трансформацией имеет место высокий риск вязкостных и, как следствие этого, тромботических событий. При этом проводимое комбинированное лечение позволяло кратковременно снизить данный риск. Лечение в группе продемонстрировало аналогичную, как и в 1-ой группе, хотя и менее выраженную динамику по интенсивности изменений параметров. В группе традиционного терапевтического лечения (3-я группа) вязкостный параметр был меньше, чем в группах 1 и 2. Лечение в группе 3 не приводило к достоверному изменению параметра вязкости, и лишь комбинированная терапия в 5-ой группе способствовала уменьшению вязкости до уровня, приближенного к группе здоровых лиц.

Суммарный риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК в клинических исследованиях составляет 1-8%, что в 3 раза превышает риск в здоровой популяции [182; 220; 239], а по результатам патологоанатомических исследований достигает 39-41 % [291; 300; 337]. Во время развития рецидивов болезни относительный риск тромбозов возрастает в 15 раз [19; 338]

При анализе параметров коагуляции оказалось, что величина протромбинового индекса (ПТИ) в группах 1 и 2 статистически превышает не только исходные значения в группах 3, 4 и 5, но и группу контроля (табл. 4.23). В группе 1 на этапах 1-2 отмечен рост ПТИ, по всей вероятности, как компенсаторная реакция на кровопотерю в процессе хирургического этапа лечения. На этапах 3-4 наблюдалась постепенное снижение ПТИ. В группе 2 исходная гиперпротромбинемия сменилась в процессе наблюдения более низкими величинами данного показателя, причем на этапах 3 и 4 ПТИ уже соответствовал группе здоровых. При этом величина ПТИ на 4-м этапе между группами 1 и 2 имела высоко достоверные различия, что подтверждает существование гиперкоагуляционных проявлений в онкологической группе наблюдения. Динамика ПТИ в группе 3 имела преимущественно тенденционное направление. В группе 4 исходные величины соответствовали норме, но на фоне продолжали снижаться. Такой регресс был более выражен в группе 5. Величина активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ) во всех группах больных исходно была меньше, чем у здоровых. В группе 1 она продолжала литически снижаться. В группе 2 она сменилась вначале снижением, а в последующем вернулась к норме. В группе 3 и 4 никаких значимых изменений не прослежено.

Концентрация фибриногена (Ф) исходно достоверно превышала уровень здоровых. Если в группе 1 и 2 его концентрация изменялась волнообразно, вначале с повышением, а затем с возвратом к норме, то в группе 3 она оставалась без изменений, а в группах 4 и 5 довольно интенсивно снижалась, причем только в группе 5 – до нормы. Важным параметром является величина продуктов деградации фибрина (ПФД), который является маркером тромбогенных реакций и отражает наличие тромботических процессов. При исходном определении ПФД во всех группах наблюдения был выше нормативных значений, но в большей степени в 1-ой, что, по-нашему, мнению может являться отражением микротромботических процессов в стенке толстого кишечника.

Таблица 4.23

**Коагуляционные параметры и их динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК,
а также у здоровых, (М±m)**

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
ПТИ (М±m)	I	95,7±0,17 ¹¹⁾	94,9±0,53 ¹¹⁾	88,2±0,17 ²⁾⁵⁾	87,9±1,13 ³⁾⁶⁾	88,3±0,17 ⁴⁾⁷⁾	87,9± 1,16
	II	98,6±0,10 ¹¹⁾¹²⁾	90,1±0,42 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	88,0±0,16 ²⁾⁵⁾	87,1±0,29 ³⁾⁶⁾	88,6±0,19 ⁴⁾	
	III	94,2±0,13 ¹¹⁾¹⁵⁾	87,0±0,09 ¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	87,4±0,15 ²⁾	87,0±0,09 ³⁾	86,2±0,14 ⁴⁾¹⁵⁾	
	IV	93,1±0,21 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	86,2±0,24 ¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	86,0±0,09 ²⁾¹⁶⁾	85,9±0,13 ³⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	84,4±0,56 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
АЧТВ (М±m, сек)	I	40,2±1,18 ¹¹⁾	40,5±1,80 ¹¹⁾	40,2±1,13 ¹¹⁾	40,5±1,34 ¹¹⁾	40,2±1,11 ¹¹⁾	44,2± 1,90
	II	36,4±1,24 ¹¹⁾¹²⁾	35,6±1,05 ¹¹⁾¹²⁾	40,0±1,50 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	40,3±1,15 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	40,9±1,52 ⁴⁾¹¹⁾	
	III	37,0±1,56 ¹¹⁾¹³⁾	38,1±1,66 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	40,9±1,20 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	41,1±1,56 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	42,4±1,03 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁵⁾	
	IV	37,2±1,53 ¹¹⁾¹⁴⁾	40,9±1,81 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	40,0±1,38 ²⁾¹¹⁾	41,6±1,24 ³⁾¹¹⁾	43,1±1,90 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	
Ф (М±m, г/л)	I	6,8±0,11 ¹¹⁾	6,9±0,07 ¹¹⁾	6,7±0,06 ¹¹⁾	6,9±0,08 ¹¹⁾	6,8±0,09 ¹¹⁾	5,2± 0,08
	II	7,7±0,08 ¹¹⁾¹²⁾	7,2±0,07 ¹¹⁾	6,7±0,09 ²⁾¹¹⁾	6,2±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	7,1±0,04 ⁹⁾¹¹⁾	
	III	7,0±0,02 ¹¹⁾	6,6±0,06 ¹¹⁾¹⁵⁾	6,6±0,02 ¹¹⁾	6,0±0,03 ³⁾¹¹⁾	5,8±0,01 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	6,7±0,05 ¹¹⁾¹⁶⁾	6,1±0,01 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	6,6±0,05 ¹¹⁾	6,0±0,04 ¹¹⁾	5,3±0,02 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	
ПДФ (М±m, мг/л)	I	0,18±0,002 ¹¹⁾	0,15±0,003 ¹⁾¹¹⁾	0,15±0,005 ¹¹⁾	0,15±0,003 ³⁾¹¹⁾	0,15±0,002 ⁴⁾¹¹⁾	0,10± 0,002
	II	0,22±0,001 ¹¹⁾¹²⁾	0,19±0,002 ¹¹⁾¹²⁾	0,15±0,001 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,14±0,002 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	0,13±0,001 ⁴⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	0,20±0,003 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,15±0,001 ¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾	0,14±0,003 ²⁾¹¹⁾	0,13±0,001 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾	0,11±0,003 ⁴⁾⁹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	0,18±0,004 ¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,15±0,002 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾	0,13±0,006 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,12±0,007 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,10±0,003 ⁴⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	

В этой же группе концентрация ПДФ вначале увеличилась, а к 4-му этапу вновь снизилась до исходной величины. Во 2-ой группе имело место кратковременное и только на 2-м этапе увеличение ПДФ с последующим снижением, что, по нашему мнению, ассоциировано с хирургическим этапом лечения и может рассматриваться в качестве показателя активности раневого тромбоза. В 4-ой и 5-ой группах ПДФ литически снижался. При этом в группе 5 такое снижение было уже статистически значимым не только между этапами, но и между началом и окончанием исследования.

В таблице 4.24 представлены показатели, отражающие процессы агрегации и адгезии тромбоцитов (Тр). 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.

Таблица 4.24

**Агрегационные параметры тромбоцитов и их динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК,
а также у здоровых, (M±m)**

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Тр (10 ⁹ /л)	I II III IV	280,6±1,40 ¹¹⁾ 221,2±1,52 ¹¹⁾¹²⁾ 340,3±1,30 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 410,3±1,50 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	281,9±1,05 ¹¹⁾ 240,9±1,48 ¹¹⁾¹¹⁾¹²⁾ 292,1±1,90 ¹¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 378,3±1,56 ^{11)11)14)16) 17)}	279,8±1,23 ¹¹⁾ 251,6±1,57 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾ 291,2±1,39 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 384,2±1,44 ^{2)5)11)14)16) 17)}	280,6±1,21 ¹¹⁾ 278,2±1,49 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾ 290,5±1,88 ³⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 377,5±1,15 ³⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	282,6±2,30 ¹¹⁾ 280,2±1,88 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾ 300,2±1,51 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 355,4±1,29 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	321,5± 1,41
Суммарный объем тромбоцитов, 10 ⁻² /л	I II III IV	0,50±0,02 ¹¹⁾ 0,50±0,03 ¹¹⁾ 0,48±0,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 0,47±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,49±0,05 ¹¹⁾ 0,49±0,01 ¹¹⁾ 0,47±0,02 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 0,46±0,04 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,47±0,02 ²⁾¹¹⁾ 0,47±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾ 0,47±0,02 ¹¹⁾ 0,46±0,07 ¹¹⁾	0,47±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾ 0,47±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾ 0,46±0,02 ³⁾¹¹⁾ 0,46±0,06 ¹¹⁾	0,48±0,05 ¹¹⁾ 0,47±0,01 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾ 0,46±0,02 ⁴⁾¹¹⁾¹³⁾ 0,45±0,08 ⁴⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,44± 0,04
САДТр, (%)	I II III IV	33,1±0,13 ¹¹⁾ 45,2±0,17 ¹¹⁾¹²⁾ 49,6±0,16 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 55,9±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	34,7±0,20 ¹¹⁾ 39,2±0,10 ¹¹⁾¹¹⁾¹²⁾ 36,6±0,11 ¹¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾ 35,2±0,24 ¹¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾	34,4±0,15 ¹¹⁾ 29,2±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾ 26,6±0,17 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 25,0±0,14 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	34,9±0,08 ¹¹⁾ 29,0±0,10 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾ 25,1±0,19 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 24,0±0,22 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	35,3±0,16 ¹¹⁾ 28,2±0,24 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹²⁾ 24,6±0,30 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 22,3±0,17 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	18,2± 0,14
ВАТр, (мин)	I II III IV	3,0±0,02 ¹¹⁾ 2,4±0,03 ¹¹⁾¹²⁾ 2,1±0,01 ¹¹⁾¹³⁾ 2,5±0,06 ¹¹⁾¹⁷⁾	3,0±0,03 ¹¹⁾ 2,6±0,02 ¹¹⁾¹¹⁾ 2,4±0,01 ¹¹⁾¹¹⁾¹³⁾ 2,4±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾	3,1±0,06 ¹¹⁾ 2,8±0,06 ¹¹⁾¹²⁾ 3,2±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁵⁾ 3,8±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	3,2±0,04 ¹¹⁾ 3,3±0,02 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾ 3,7±0,01 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 3,9±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	3,3±0,02 ¹¹⁾ 3,9±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 4,3±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾ 4,6±0,03 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	5,6± 0,02
САГТр, (%)	I II III IV	65,6±0,11 ¹¹⁾ 77,4±0,18 ¹¹⁾¹²⁾ 76,7±0,16 ¹¹⁾¹³⁾ 75,1±0,19 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	66,1±0,10 ¹¹⁾ 73,9±0,15 ¹¹⁾¹²⁾ 70,2±0,46 ¹¹⁾¹¹⁾¹³⁾ 66,1±0,53 ¹¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	66,1±0,17 ¹¹⁾ 68,9±0,25 ²⁾⁵⁾¹¹⁾ 67,7±0,18 ²⁾⁵⁾¹¹⁾ 68,0±0,22 ²⁾¹¹⁾	65,5±0,26 ¹¹⁾ 68,4±0,19 ³⁾⁶⁾¹¹⁾ 67,7±0,30 ³⁾⁶⁾¹¹⁾ 60,2±0,16 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	68,7±0,17 ¹¹⁾ 60,1±0,51 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 53,1±0,20 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾ 50,3±0,41 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	44,1± 0,13

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 степени адгезии тромбоцитов (САДТр) сначала происходит увеличение, а затем, начиная с 3-го этапа снижение. В 3-ей группе на 2-4 этапах степень агрегации тромбоцитов (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%.

Состояние гиперагрегации у больных резистентным ЯК отмечено в ряде исследований [221; 239; 291]. Вместе с тем, имеются ряд данных, что эти же пациенты, помимо тромбозов, имеют в анамнезе склонность к кровотечениям. Хотя, механизм, лежащий в основе взаимного снижения функции тромбоцитов (так называемые тромбоцитопатии) и процессов гиперкоагуляции недостаточно изучен, ряд исследователей полагает, что именно воспаление и коагуляция образуют общность взаимного усугубления [300]. Считается, что склонность к кровотечениям присуща именно острой фазе воспаления, в свою очередь тромбозы сопровождают хроническое течение, а также фазу ремиссии [337]. Из этого следует, что тромбоциты самостоятельно или в связи с воспалительными стимулами изменяют свою функцию в зависимости от остроты, длительности и активности язвенно-некротического процесса.

Гиперкоагуляцию крови у пациентов с ЯК связывают с появлением тромбов в сосудистой сети кишечника и внекишечных тканях. В хроническом воспалении стенки кишки при исследовании биоптатов часто обнаруживают микроинфаркты/микротромбозы. По-видимому, агрегаты тромбоцитов, которые окрашиваются положительно на гликопротеин IIb / IIIa, задерживаются в местах гранулематозной деструкции брыжеечных сосудов, что доказано отложением внутрисосудистого фибрина и полной тромботической окклюзии [338]. Сгустки фибрина при этом хорошо видны в артериях, снабжающих воспаленную кишку, а также в венах и капиллярах. Обструкция сосудов, возникающая в результате образования этих сгустков, вероятно, способствует нарушению тканевой перфузии, некроза клеток и дисфункции органов, описанной в толстой кишке пациентов с ЯК. Тромбозы

является основным осложнением и частой причиной смертельных исходов больных ЯК. Смертность от тромботических осложнений при ЯК колеблется между 8-25% в острой фазе тромботических событий с двухлетней летальностью приблизительно 25%. Частота тромбоэмболий у пациентов с ЯК составляет 6,2%, при 3,6-кратном увеличении риска развития тромботических осложнений по сравнению с общей популяцией. Патологоанатомические исследования показывают значительно более высокую частоту тромбоэмболий (41% пациентов с ЯК) по сравнению с клиническими исследованиями, что свидетельствует о том, что многие случаи не установлены при жизни [19]. Отсутствие повышенного риска тромбозов для других хронических неязвенных воспалительных заболеваний кишечника, позволяет предположить, что этот угрожающий фактор является уникальным именно для ЯК.

Таким образом, у больных резистентным ЯК развивается тромбоцитопения, что обусловлено как высокой активностью локального и системного иммуновоспалительного процесса, так и воспроизводством аутоантител, направленных против тромбоцитов, а также применением активных классов лекарственных средств, прежде всего иммунодепрессантов и антагонистов опухоленекротического фактора альфа, особенно в острую фазу болезни.

Уровень тромбоцитов периферической крови изменялся в зависимости от способа лечения. Так, у пациентов с высоким риском малигнизации (1-я группа) в ходе исследования продемонстрировало формирование гипертромбоцитоза, являющегося характерным сопровождением большинства онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. У больных 2-ой группы особо выраженный тромбоцитоз ассоциирован со временем проведения оперативного вмешательства и высокой активностью в этот период иммуновоспалительного процесса. У больных 3-ей группы наблюдалось «волнообразное» изменение содержания тромбоцитов, совпавшее с активацией воспалительной фазы процесса и, в последующем,

сменившееся регрессом тромбоцитоза. Озонотерапия как компонент комплексной лечебной программы способствовала более активному, чем традиционная противовоспалительная медикаментозная терапия в 3-ей группе, увеличению количества тромбоцитов. При комбинированном лечении с включением озонотерапии и гипокситерапии (4-я группа) отмечен постепенный активный рост численности тромбоцитов в периферической крови.

Существенно активизированы адгезивные свойства тромбоцитов, скорость процессов адгезии и снижено время адгезии тромбоцитов, которые наиболее успешно удалось корригировать посредством совместного использования озono- и гипокситерапии наряду с базисной противовоспалительной и иммунодепрессивной терапией.

Повышенный средний объём тромбоцитов является независимым фактором риска тромботических событий у больных с сердечно-сосудистыми патологиями [66]. Средний объём тромбоцитов – это стандартный показатель, характеризующий размер тромбоцитов и определяемый при проведении анализов крови в современных гематологических анализаторах. При этом данный показатель может варьировать в достаточно значительных пределах – приблизительно от 6 до 11 фл. В ряде крупных клинических исследований было показано, что повышенный средний объём тромбоцитов является независимым фактором риска тромботических событий у больных не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и онкологической патологией пищеварительной системы, в частности при раке желудка и толстого кишечника [122; 306].

Исследования гетерогенности тромбоцитов, проводимые при их фракционировании из образцов крови человека и животных, показали, что субпопуляции крупных тромбоцитов (т.е. с большим объёмом) обладают более высоким тромбогенным потенциалом – они интенсивнее агрегируют, содержат большее количество секреторных гранул и секретируют больше протромбогенных соединений, таких как ADP и тромбоксан A₂ [66]. Однако,

влияние межиндивидуальных вариаций размера тромбоцитов, т.е. размеров тромбоцитов на их функциональную активность, в частности на их способность к агрегации, остается мало изученным. Основные функциональные реакции тромбоцитов – агрегация, адгезия, взаимодействие с другими клетками – реализуются при участии различных молекул клеточной адгезии. Взаимодействие гликопротеина (ГП) IIb-IIIa (αIIb/β3 интегрин) с фибриногеном приводит к образованию молекулярных связей между активированными тромбоцитами в процессе их агрегации. Связывание ГП IIb с фактором Виллебранда инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов в условиях высоких скоростей сдвига. Рецепторы коллагена, ГП VI и α2/β1 интегрин, вместе с ГП IIb обеспечивают адгезию тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки. ГП IIb-IIIa, ГП IIb, Р-селектин и ряд других рецепторов участвуют в связывании тромбоцитов с лейкоцитами.

Исследования тромбоцитов, проводимые в отдельных образцах крови с помощью проточной цитофлуориметрии, показали наличие корреляции между размером тромбоцитов и количеством ГП IIb-IIIa и ГП IIb [99]. В то же время межиндивидуальные различия в количестве адгезивных рецепторов могут зависеть не только от размера тромбоцитов, но и от генетически детерминированных полиморфизмов этих белков.

Из представленных данных следует, что у больных резистентным ЯК развиваются сложные, и порой, разнонаправленные изменения характеризующиеся с одной стороны явлениям синдрома гипервязкости, гиперкоагуляции, гиперагрегации-гиперадгезии и тромбофилии, а, с другой, признаками аутоиммунной тромбоцитопении. Наивысший риск тромботических явлений (как общих, так и локальных, внутрикишечных) проявляется у пациентов с опухолей трансформацией ЯК и, несколько меньше, у лиц, подвергшихся хирургическому лечению (2-я группа). Частичная или полная реверсия установленных нарушений наблюдалась в группах больных с комбинированным терапевтическим лечением (4 и 5).

4.6. Морфометрические изменения эритроцитов

Наиболее существенное влияние на вязкость цельной крови, особенно в крупных сосудах, оказывает концентрация эритроцитов (гематокрит). Между гематокритом и вязкостью крови существует высокая степень взаимосвязи. Кроме того, соотношение гематокрита и вязкости крови важно для оценки транспортных возможностей крови, при доставке с ее помощью кислорода в ткани. Вместе с тем, микроциркуляторные процессы в стенке кишки во многом определяются вкладом комплекса глобальных факторов, таких как вязкость крови, гематокрит, морфометрические и деформационные характеристики эритроцитов и параметры их агрегации. Состояние микроциркуляции крайне важно для понимания не только механизмов формирования резистентности при ЯК, но и процессов репарации/регенерации слизистой.

Циркулирующие в крови эритроциты не являются одинаковыми по форме и размерам, а отличаются друг от друга по объему, площади поверхности, деформируемости, содержанию и концентрации гемоглобина, морфологии. В норме различия между эритроцитами во многом определяются их возрастом. При патологии свойства популяции эритроцитов меняются. Это проявляется не только в их количестве, но и объеме, форме, осмотической резистентности, плотности и т.д.

Существование термина «клеточное старение» понимают изменение морфометрических и функциональных свойств эритроцитов, а не их возраст или возраст макроорганизма. Такие клетки характеризуются уменьшением интенсивности энергообмена, замедлением синтеза РНК и белков, нарушением процессов репарации ДНК и накоплением мутаций. Маркерами клеточного старения считаются накопление специфического гликолипопротеида липофусцина и активация бета-галактозидазы.

Стареющие клетки могут длительное время оставаться

жизнеспособными и вполне функционально активными. В процессе онтогенеза возможен запуск механизма апоптоза, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки в последующем фагоцитируются макрофагами без развития местного воспаления [113].

Зрелые эритроциты после выхода в кровоток являются высокоспециализированными постклеточными структурами, не имеют ядра и большинства органелл, не способны к делению. В процессе их циркуляции в сосудистом русле из механизмов прогрессирования старения на первый план выходят свободнорадикальное повреждение мембраны эритроцитов, изменение их липидного состава, истощение ферментативных систем гликолиза и запасов АТФ, замедление репаративных процессов цитоскелета и изменение ионного состава клетки в результате повышения проницаемости мембраны.

Прогрессирование повреждения эритроцитов с течением времени обусловлено высокими концентрациями кислорода внутри клеток в ходе выполнения ими основной функции – транспорта кислорода [163]. Показано, что активные формы кислорода обладают не только разрушающим действием, но выполняют и регуляторные функции. По выраженности изменений биофизических свойств мембраны и формы эритроцитов можно судить о деструктивных процессах старения эритроцитов эритроцитсодержащей среды, которые непосредственно не приводят к гемолизу эритроцитов и не вызывают повышения в ней уровня свободного гемоглобина.

Одним из важнейших свойств эритроцита является его способность к деформации. Основное значение для деформируемости эритроцитов имеют вязко-эластические свойства мембраны, определяющиеся, в первую очередь, состоянием спектрино-актинового комплекса цитоскелета и его взаимодействием с липидным бислоем мембраны. Под влиянием тех или иных условий ригидность эритроцитов претерпевает значительные

изменения. В процессе старения эритроцитов происходит изменение свойств мембран эритроцитов [16], а сами клетки постепенно теряют упругость, изменяемость формы, способность прохождения через микроциркуляторное русло.

Понятие деформируемости эритроцитов напрямую связано с такой биофизической характеристикой клетки, как ригидность. Старение клеток связано с рядом биохимических и биофизических изменений. Так, у больных хроническими формами ИБС возникает дефицит энергопродукции в комплексе с активацией процессов свободно-радикального окисления, что приводит к увеличению числа видоизмененных форм эритроцитов за счет роста численности субпопуляции как переходных форм красных кровяных телец, так и необратимо измененных предгемолитических форм [56]. Тесты на резистентность демонстрируют качественную разнородность эритроцитарной системы, обусловленную как ее возрастными особенностями, так и физиологическим состоянием клеток. Кривая распределения эритроцитов по их стойкости к лизису в физиологических условиях полимодальна и отражает одновременное присутствие в крови нескольких принципиально различающихся между собой популяций клеток. Начальное значение стойкости и в некоторой степени скорость ее падения задаются качеством эритропоэза, дальнейшее изменение стойкости определяется возрастом эритроцитов. Тест на осмотическую и кислотную виды резистентности эритроцитов в физиологических условиях демонстрирует гетерогенность эритроцитарной популяции [63]. Границу минимальной резистентности определяют старые эритроциты, а максимальной – молодые.

Ведущими механизмами получения энергии эритроцитами являются гликолиз и пентозофосфатный шунт. Однако, если в других тканях основным продуктом гликолиза являются лактат и пируват, то в эритроцитах - 2,3 дифосфоглицерат (ДФГ), на синтез которого расходуется до 90% потребляемой глюкозы. ДФГ связывается с гемоглобином, приводя к

понижению его сродства к кислороду.

Эритроциты живут в среднем 120-130 дней, стареющие клетки удаляются фагоцитарной системой. Продолжительность жизни эритроцита определяется физическими свойствами мембраны, т.к. эритроциты с жёсткой, плохо деформируемой мембраной не могут проходить через селезёночный фильтр, застревают в нём и погибают.

Контроль за состоянием цитоскелета мембран и функциональным состоянием эритроцита реализуется через процессы фосфорилирования белков, что, в свою очередь, определяет форму клеток и их способность к деформации. Эту реакцию катализирует фермент, активность которого зависит от ионов магния. Гибкая подвижность мембран эритроцитов основана на связывании кальция и магния со спектрином [56].

Тяжёлые и старые эритроциты обладают иммуностимулирующей активностью, а молодые - подавляют иммунный ответ [351]. Установлено, что эритроциты, как и лейкоциты, образуют ЦИК. Хотя один эритроцит содержит существенно меньше рецепторов для комплемента, чем один лейкоцит, основное количество ЦИК приходится на эритроциты, количество которых почти на три порядка больше. При любом стрессе (онкологическом, вирусном, эмоциональном, лекарственном и т.п.) увеличивается выброс из депо популяции "старых" эритроцитов [63]. Постоянная гипоксия и ацидоз снижают деформируемость эритроцитов, что приводит к нарушению микроциркуляции, наблюдаемой при очень многих заболеваниях [99]. Напротив, прерывистая гипоксия или чередование гипоксии/нормоксии [293; 265; 305] вызывает формирование вначале стрессовой реакции на гипоксию (как на уровне макроорганизма, так и на уровне клетки), а в последующем, при продолжающихся воздействиях гипоксии/нормоксии – развитие стойкой адаптационной реакции на гипоксию [172; 197; 204]. В этом контексте, тренировочные (чередующиеся) режимы воздействия гипоксии оказывают позитивное воздействие на состояние мембраны эритроцитов в виде повышения пластичности, деформируемости и снижения жесткостных

параметров [247; 258; 264]. В этом смысле сеансы ИНБГТ приобретают новое значение для больных резистентным, или рецидивирующим ЯК, у которых микроциркуляторные нарушения обусловлены не только вязкостными нарушениями плазмы крови, но и особенностями клеточной пластичности. Посредством прерывистой гипоксии, чередующейся с нормоксическими интервалами можно улучшить эластичные характеристики эритроцитов, что в свою очередь будет позитивно воздействовать не только на процессы микроциркуляции, но и оптимизировать доставку кислорода тканям.

Деформируемость эритроцитов при прохождении по кровяному руслу обусловлена упругими свойствами самой мембраны этих клеток и наличием особой белковой структуры, выстилающей внутреннюю сторону мембраны и называемой цитоскелетом [56]. Деформируемость эритроцитов претерпевает существенные изменения при воздействии различных физико-химических факторов. Поддержание формы и деформируемость эритроцитов зависят от структурной и функциональной интеграции мембранных белков. Эти белки оформлены в комплексы двух типов: первые – интегральные белки мембраны, встроенные в липидный бислой; вторые – формируют сеть – подмембранный цитоскелет. Эта сеть из филаментов, главный компонент которой – мультифункциональный белок спектрин – образует трехмерную структуру, что в значительной мере определяет механические свойства эритроцитов, в том числе их деформируемость/пластичность в кровеносных сосудах и капиллярах особенно. Способность эритроцитов к деформации является существенным свойством, позволяющим им эффективно циркулировать в системе кровообращения. Однако степень реологических нарушений, которые могут заметно сказываться на кровотоке, не совсем выяснена [63].

В капиллярном русле эритроциты перед входом в сосуды имеют размеры большие, чем диаметр обменных капилляров [99]. При исследовании течения суспензии эритроцитов в трубке определение вязкости проводили на основе отношения напряжения сдвига к скорости сдвига.

Показано, что вязкость суспензии снижалась на 75 % при увеличении скорости сдвига с 0,1 до 1000 с⁻¹. Сравнение этого сдвигового «разжижения» крови в присутствии или отсутствии агрегации эритроцитов показало, что 75 % снижения вязкости связано именно с агрегацией. При этом на 25 % изменения вязкости крови связаны с потоковой деформацией клеток. В свою очередь это деформационное течение сильно зависит от гематокрита в сосудах диаметром 20–50 мкм [63].

Деформируемость эритроцитов оказывает сильное влияние на эффективность входа клеток в капилляры. Установлено, что при выраженном снижении деформируемости эритроцитов может нарушаться локальная перфузия тканей [52].

В капиллярах, диаметр которых меньше 5 мкм, эритроциты движутся один за другим, заполняя весь просвет сосуда. При этом важно иметь в виду, что эритроциты могут проходить через микроканалы с диаметром 2,7 мкм без разрыва мембраны [26]. Лейкоциты и тромбоциты тоже демонстрируют подобное поведение в потоке, однако, имеются существенные количественные различия. При этом лейкоциты, например, распределены в потоке радиально в зависимости от скоростей сдвига: при высоких – они стремятся занять осевую позицию, тогда как при низких скоростях сдвига, в условиях выраженной агрегации эритроцитов, они смещаются к сосудистой стенке [50]. Что касается тромбоцитов, то они всегда находятся в высокой концентрации вблизи стенки сосуда. При низких скоростях сдвига их концентрация в сосуде в 1,3–1,4 раза выше той, что наблюдается в крови, вытекающей из сосуда.

Следует иметь в виду, что клетки большого диаметра располагались в центральной части потока, а наименьшего – в его пристеночной зоне.

При высокой скорости течения эритроциты и лейкоциты находятся в зоне с наиболее быстрым течением. При низкой скорости течения, когда эритроциты образуют агрегаты и становятся наиболее крупными частицами потока, они смещаются на центрально-осевую позицию в сосуде (с быстрым

течением), а лейкоциты – к стенке сосуда.

Сегодня придается особое значение адаптивному влиянию на организм гипоксической гипоксии [55]. При помощи ИНБГТ и режима гипоксия/нормоксия сначала развивается компенсаторный эритроцитоз (в первые 2-5 сеансов), а последующем, по мере формирования длительной адаптации, эритроцитоз постепенно сменяется нормоцитозом [208; 218]. По данным исследований в процессе сеансов ИНБГТ, в основном, наблюдалось увеличение диаметра эритроцитов, а также повышение процентного содержания макроцитов и микроцитов соответственно уменьшение относительного числа нормоцитов.

Со стороны диапазона вариации диаметра необходимо отметить, что заметный анизоцитоз наблюдался только через 12 часов (3,6 мк) в условиях гипоксии. По данным литературы [26] в первые сутки постэкспериментального периода имело место дальнейшее нарастание описываемых изменений. Сводный средний диаметр равнялся 7,6 мк. При этом нормоциты составляли 41,2 %, макроциты - 36,2%, микроциты - 32,6 % ($p < 0,05$). В последующем, наблюдалась тенденция постепенного возвращения описываемых показателей в исходное состояние. Продолжение исследования на вторые сутки показало начинающееся уменьшение диаметра эритроцитов, однако, сохранялась статистически значимая разница по сравнению с исходным уровнем. Их средний диаметр равнялся 7,3 мк. Число нормоцитов стало увеличиваться и в этот срок равнялось 48,8 %. Соответственно процентное содержание макроцитов и микроцитов снижалось; макроциты составляли уже 19,8%, а микроциты 31,4%. Измерения на 3 и 4 сутки показывали последовательные стадии нормализации показателей. Полное возвращение к исходному уровню происходило на пятые сутки. Со стороны степени анизоцитоза в потэкспериментальный период отмечалось постепенное уменьшение вариации диаметров эритроцитов. Так, если на 1 сутки после опыта степень анизоцитоза находилась в пределах 3,7 мк., то на пятые сутки послеопытного

периода в среднем составляла 3,1% мк. Эритроцитометрическая кривая, составленная через 24 часа воздействия гипоксии, имела по сравнению с таковой в норме целый ряд отличий. Эти отличия прежде всего заключались в том, что «пик» кривой заметно переместился по горизонтали вправо, что указывало на увеличение среднего диаметра эритроцитов, а также расширилось основание кривой вследствие более выраженного при гипоксии величины анизоцитоза. «Пик» кривой соответствовал по горизонтали 7,8 мк, а основание кривой в целом находилось в пределах 5,1-11,0 мк. Кроме того, по склонам кривой отмечались довольно частые зубцы, указывающие на более выраженное количественное различие эритроцитов различного диаметра в условиях воздействия гипоксии. Начало кривой по вертикали соответствовало 11,8%, что указывало на увеличение относительного количества микроцитов; а конец – 6,2 % (т.е. макроцитов).

В то же время в патогенезе ЯК наименее изученной остается роль микроциркуляторных нарушений [99]. Поэтому исследование состояния мембран эритроцитов при ЯК так важно не только для понимания патогенеза этих нарушений, но и непосредственно для оценки состояния основного звена микроциркуляции – гемореологии. Ведь состояние реологии находится в непосредственном взаимоотношении с состоянием микроциркуляторных процессов слизистой кишки, а это в свою очередь оказывает непосредственное воздействие на процессы репарации клеток, темпы заживления эрозивно-некротического процесса. Разработка этой проблемы важна также и для оценки эффективности терапии ЯК, а тем более в условиях формирования резистентности.

Практически не изучены реологические свойства эритроцитов (агрегация и деформируемость) при ЯК, играющие важную роль в изменении микроциркуляции. Также при этом не исследованы свойства мембран эритроцитов, которые могут в значительной степени определять изменение реологических свойств эритроцитов. Таким образом, проведенные исследования показали, что при ЯК формируются значительные нарушения

как реологических (ухудшение деформируемости, появление глыбчатых структур агрегатов), так и мембранных свойств эритроцитов (снижение стабильности их цитоскелета и возрастание агрегации под влиянием лантана).

При анализе собственных данных (табл. 4.25) оказалось, что 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. По-видимому, он же является одним из важных механизмов, лежащих в основе нарушения физиологического прохождения этих клеток через микроциркуляторное русло. Нарушения микроциркуляции в данном случае ведут не только к нарушению процессов диссоциации кислорода и дефициту тканевого обеспечения, но и нарушению процессов трофики и репарации, что можно рассматривать и в виде глобальной проблемы, ассоциированной с лечебной резистентностью. 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, который, по нашему мнению, возможно обусловлен еще и нарушениями обмена фолиевой кислоты и/или цианокобаламина. 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.

Таблица 4.25

Морфометрические и гемические параметры периферической крови и их динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (M±m)

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Средний объем эритроцитов, fL	I	105,1±1,15 ¹¹⁾	101,3±1,33 ¹⁾¹¹⁾	100,7±1,19 ²⁾¹¹⁾	100,3±1,45 ³⁾¹¹⁾	100,7±1,90 ⁴⁾¹¹⁾	98,3±1,15
	II	107,5±1,13 ¹¹⁾¹²⁾	102,0±1,50 ¹⁾¹¹⁾	99,5±1,06 ²⁾⁵⁾	99,6±1,04 ³⁾⁶⁾	99,5±1,55 ⁴⁾⁷⁾	
	III	106,1±1,29 ¹¹⁾	101,7±1,46 ¹⁾¹¹⁾	99,1±1,15 ²⁾⁵⁾	99,1±1,14 ³⁾⁶⁾	98,4±1,40 ⁴⁾⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	103,3±1,30 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	100,1±1,17 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾	99,0±1,88 ²⁾	98,1±1,04 ³⁾⁶⁾¹⁴⁾	98,0±1,54 ⁴⁾⁷⁾¹⁴⁾	
Распределение эритроцитов по ширине, %	I	23,8±0,13 ¹¹⁾	22,9±0,10 ¹¹⁾	21,5±0,17 ²⁾¹¹⁾	21,5±0,11 ³⁾¹¹⁾	21,8±0,15 ⁴⁾¹¹⁾	17,5±0,12
	II	24,0±0,09 ¹¹⁾	22,2±0,16 ¹⁾¹¹⁾	21,0±0,20 ²⁾¹¹⁾	20,5±0,28 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	21,0±0,19 ⁴⁾¹¹⁾	
	III	24,1±0,11 ¹¹⁾	21,7±0,24 ¹⁾¹¹⁾	21,1±0,13 ²⁾¹¹⁾	20,7±0,15 ³⁾⁸⁾¹¹⁾	20,1±0,09 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾	
	IV	23,1±0,30 ¹¹⁾	20,4±0,10 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	19,9±0,12 ²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	20,0±0,26 ³⁾¹¹⁾	19,4±0,20 ⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁶⁾	

Продолжение табл. 4.25

Гематокрит	I	$0,43 \pm 0,02^{11)}$	$0,42 \pm 0,03^{11)}$	$0,40 \pm 0,07^{2)}$	$0,40 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02^{4)7)}$	$0,39 \pm 0,02$
	II	$0,40 \pm 0,01^{11)12)}$	$0,41 \pm 0,05^{11)}$	$0,39 \pm 0,02^{5)}$	$0,39 \pm 0,04^{6)}$	$0,38 \pm 0,04^{4)7)}$	
	III	$0,41 \pm 0,06^{11)13)}$	$0,41 \pm 0,01^{11)}$	$0,38 \pm 0,06^{2)5)13)}$	$0,38 \pm 0,05^{3)6)}$	$0,38 \pm 0,06^{4)7)}$	
	IV	$0,45 \pm 0,04^{11)14)16)17)}$	$0,42 \pm 0,02^{1)11)}$	$0,39 \pm 0,08^{2)5)}$	$0,38 \pm 0,02^{3)6)14)}$	$0,38 \pm 0,09^{4)7)}$	
Цветовой показатель	I	$1,41 \pm 0,01^{11)}$	$1,22 \pm 0,05^{1)11)}$	$1,01 \pm 0,05^{2)5)11)}$	$1,06 \pm 0,03^{3)6)11)}$	$1,02 \pm 0,02^{4)7)11)}$	$0,91 \pm 0,03$
	II	$1,82 \pm 0,07^{11)12)}$	$1,30 \pm 0,06^{1)11)12)}$	$1,06 \pm 0,04^{2)5)11)}$	$1,02 \pm 0,07^{3)6)11)}$	$0,99 \pm 0,06^{4)7)11)}$	
	III	$1,50 \pm 0,06^{11)13)15)}$	$1,10 \pm 0,02^{1)11)13)15)}$	$0,95 \pm 0,09^{2)5)11)13)15)}$	$0,94 \pm 0,06^{3)6)11)13)15)}$	$0,92 \pm 0,04^{4)7)13)15)}$	
	IV	$1,32 \pm 0,02^{11)14)16)17)}$	$1,06 \pm 0,08^{1)11)14)16)17)}$	$0,93 \pm 0,01^{2)5)11)14)16)17)}$	$0,92 \pm 0,01^{3)6)14)16)17)}$	$0,90 \pm 0,08^{4)7)14)16)17)}$	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Показатель распределения эритроцитов по ширине продемонстрировал статистически значимый прирост показателя во всех группах больных, но более выраженный в группе 1. Если в этой группе изучаемый параметр изменялся мало, то в группе 2 между этапами 1 и 4 получены достоверные различия, указывающие на его уменьшение. Более выраженное уменьшение данного параметра наблюдалось в группе 5, в то время, как в группах 3 и 4 имело место лишь тенденция снижения.

Величина гематокрита является весьма важным показателем, отражающим соотношение жидкой части крови к форменным элементам. При этом, исходная его величины у лиц 1-ой и 2-ой группы имела достоверные отличия от контроля, что указывает на преобладание клеточного состава над плазмой в структуре крови.

На фоне лечения в 1-ой группе, отмечено дальнейшее увеличение при отсутствии динамики в группе 2. Напротив, в группах 4 и 5 имела место тенденция уменьшения гематокрита до нормативных величин. Величина среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците в группе 1 и 2 оказалась меньше, чем у здоровых и в процессе наблюдения принципиально не изменялась.

В группах 3 и 4 отмечена тенденция роста, а в группе 5 достоверное увеличение по сравнению с исходным показателем до уровня контрольной группы. Цветовой показатель в группах 1 и 2 превышал аналогичный в группе здоровых. На фоне лечения в группе он сначала увеличился, а в последующем к 4-му этапу исследования - уменьшился. В группе 2 динамика показателя была отрицательная от этапа к этапу.

Следует отметить, что ни в 1-ой, ни во 2-ой группах его величина так не достигла уровня здоровых людей. В группах 3-5 показатель при исходном определении также отличался от здоровых в сторону увеличения. В этих группах в динамике наблюдения он снижался, причем более интенсивно в группе 5. К 4-му этапу исследования в группах 3-5 величина цветового

показателя статистически не отличалась от группы контроля, что указывает на его нормализацию.

Морфометрические параметры эритроцитов периферической крови и их динамика под влиянием разных режимов лечения представлена в таблице 4.26. Из нее следует, что у больных резистентным ЯК нарушено соотношение созревания клеток эритроидного ряда разных размеров. В этой связи, на 1-м этапе исследования во всех группах первое место по частоте занимали нормоциты, второе макроциты, третье микроциты. И хотя тенденция напоминает соотношение у здоровых, число клеток разных размеров принципиально отличалось от контрольной группы.

Это прежде всего касается существенно меньшего числа нормоцитов и значительного преобладания макроцитов. Причем такая закономерность прослеживается на 1-м этапе во всех группах больных. В 1-ой группе в процессе динамического исследования число макроцитов вначале имело тенденцию к увеличению, а затем, к 4-му этапу их численность вернулась к исходным позициям.

Это произошло за счет относительного перераспределения части клеток из нормоцитарного размера в макроцитарный. В группах 2, 3, 4 и 5 существенной динамики изменения соотношения эритроцитов разных размеров не получено. Вместе с тем, по сравнению с группой 1, в группах 4 и 5 достоверно меньше стало крупных клеток, больше – средних размеров.

Следовательно, у лиц с резистентным ЯК преобладает макроцитарный характер кроветворения при относительном снижении нормоцитов и микроцитов. При этом, более выраженные макроцитарные нарушения имели место в группе 1, что по-видимому может являться отражением вторичного макроцитоза, наблюдаемого у онкологических пациентов.

Таблица 4.26

Морфометрические параметры эритроцитов периферической крови и их динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (% , $M \pm m$)

Показатели	Группы больных					Этапы обсле дова ния
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Микроциты	1008/4,9 ¹⁰⁾	1029/5,1 ¹⁾¹⁰⁾	1034/5,1 ²⁾¹⁰⁾	1035/5,1 ³⁾¹⁰⁾	1033/5,1 ⁴⁾¹⁰⁾	I
Нормоциты	11003/54,2 ¹⁰⁾	10980/54,2 ¹⁰⁾	11102/55,1 ¹⁰⁾	11107/55,1 ¹⁰⁾	11108/55,1 ¹⁰⁾	
Макроциты	8302/40,9 ¹⁰⁾	8260/40,8 ¹⁰⁾	8010/39,7 ¹⁰⁾	8012/39,8 ¹⁰⁾	8015/39,7 ¹⁰⁾	
Микроциты	981/4,8 ¹⁰⁾	1033/5,1 ^{1) 10)}	1039/5,2 ^{2) 10)}	1044/5,2 ³⁾¹⁰⁾	1030/5,1 ⁴⁾¹⁰⁾	II
Нормоциты	10854/53,1 ¹⁰⁾	10823/53,4 ¹⁰⁾	11133/55,2 ²⁾⁵⁾¹⁰⁾	11129/55,5 ³⁾⁶⁾¹⁰⁾	11139/55,7 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	
Макроциты	8613/42,1 ¹⁰⁾¹¹⁾	8400/41,5 ¹⁰⁾	7990/39,6 ²⁾⁵⁾¹⁰⁾	7866/39,3 ³⁾⁶⁾¹⁰⁾	7830/39,1 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	
Микроциты	977/4,8 ¹⁰⁾	1040/5,1 ^{1) 10)}	1038/5,1 ²⁾¹⁰⁾	1045/5,2 ³⁾¹⁰⁾	1031/5,1 ⁴⁾¹⁰⁾	III
Нормоциты	10801/52,9 ¹⁰⁾¹²⁾	10834/53,4 ¹⁰⁾	11135/55,2 ²⁾⁵⁾¹⁰⁾	11136/55,6 ³⁾⁶⁾¹⁰⁾	11149/55,5 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	
Макроциты	8610/42,2 ¹⁰⁾¹²⁾	8411/41,5 ¹⁰⁾	8000/39,7 ²⁾⁵⁾¹⁰⁾	7850/39,2 ³⁾⁶⁾¹⁰⁾	7844/39,2 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	
Микроциты	1024/5,0 ¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾	1045/5,1 ¹⁰⁾	1040/5,1 ¹⁰⁾	1040/5,1 ¹⁰⁾	1032/5,2 ¹⁰⁾	IV
Нормоциты	10951/53,7 ¹⁰⁾	10854/53,4 ¹⁰⁾	11144/54,7 ¹⁰⁾¹⁴⁾	11145/55,7 ³⁾⁶⁾¹⁰⁾	11181/55,8 ⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾	
Макроциты	8421/41,3 ¹⁰⁾¹³⁾	8416/41,2 ¹⁰⁾	8200/40,2 ¹⁰⁾	7836/39,1 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾	7815/39,0 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾	

Примечания:

1. В каждой ячейке приведены абсолютные величины количества клеток каждой категории и их % соотношение к числу эритроцитов;
2. Содержание эритроцитов разных размеров у здоровых людей: микроциты – 1080 (8,4%), макроциты – 1744 (13,5%), нормоциты – 10099 (85,1%).
3. 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 у больных и здоровых; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Мы оценили абсолютные размеры эритроцитов, а полученные результаты разместили в таблице 4.27. Как оказалось, макроциты по размерам в 1-ой группе превосходили размеры эритроцитов у здоровых людей.

В последующем имела место тенденция увеличения их размеров, которая к 3 и 4 этапам сменилась реверсией с уменьшением размеров по сравнению с исходными данными до уровня здоровых лиц.

Микроциты и нормоциты в динамике не претерпели каких-либо изменений. В группе 2 макроциты были меньше при исходном изучении, но при последующих изучениях их размеры уменьшились.

В группах 3, 4 и 5 исходные размеры макроцитов были значимо меньше, чем в группе 1. В процессе динамического наблюдения показатель снизился и соответствовал норме.

Деформируемость и механическая резистентность эритроцитов являются важными показателями, определяющими движение крови в капиллярах.

Благодаря способности к деформации под действием внешних сил эритроциты могут проникать в кровеносные сосуды меньшего, чем они сами, диаметра и, таким образом, обеспечивать диффузию газов на высоком уровне [52].

На наш взгляд, повышение жесткости «нагруженных» лекарственными препаратами эритроцитов, сопровождаемое уменьшением механической стойкости, может способствовать разрушению клеток при прохождении через узкие капилляры и высвобождению препаратов в зонах микроциркуляции [99].

Таблица 4.27

Диаметр эритроцитов периферической крови и его динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (мкм, $M \pm m$)

Показатели	Группы больных					Этапы обслед ования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Микроциты	$6,2 \pm 0,01^{11)}$	$6,3 \pm 0,11^{11)}$	$6,4 \pm 0,09^{2)11)}$	$6,5 \pm 0,07^{3)6)}$	$6,5 \pm 0,06^4)$	I
Нормоциты	$7,3 \pm 0,03$	$7,4 \pm 0,09$	$7,3 \pm 0,08$	$7,4 \pm 0,06$	$7,5 \pm 0,09^{4)9)11)}$	
Макроциты	$8,8 \pm 0,07^{11)}$	$8,6 \pm 0,03^1)$	$8,5 \pm 0,05^2)$	$8,4 \pm 0,04^{3)6)}$	$8,3 \pm 0,08^{4)7)9)11)}$	
Микроциты	$6,1 \pm 0,04^{11)}$	$6,3 \pm 0,05^1)$	$6,4 \pm 0,01^{2)11)}$	$6,5 \pm 0,02^{3)6)}$	$6,6 \pm 0,04^{4)7)9)}$	II
Нормоциты	$7,4 \pm 0,06$	$7,3 \pm 0,06$	$7,4 \pm 0,03$	$7,6 \pm 0,03^{3)6)8)11)12)}$	$7,3 \pm 0,05^{10)12)}$	
Макроциты	$8,9 \pm 0,02^{11)}$	$8,7 \pm 0,08^{1)11)}$	$8,5 \pm 0,05^2)$	$8,4 \pm 0,09^3)$	$8,4 \pm 0,06^{4)7)}$	
Микроциты	$6,2 \pm 0,04^{11)}$	$6,4 \pm 0,10^{1)11)}$	$6,4 \pm 0,08^{2)11)}$	$6,5 \pm 0,03^3)$	$6,6 \pm 0,01^{4)7)9)}$	III
Нормоциты	$7,5 \pm 0,08^{11)13)}$	$7,3 \pm 0,13^1)$	$7,4 \pm 0,07$	$7,4 \pm 0,11^{15)}$	$7,4 \pm 0,02$	
Макроциты	$8,7 \pm 0,10^{11)15)}$	$8,6 \pm 0,05$	$8,4 \pm 0,08^{2)5)}$	$8,4 \pm 0,13^{3)6)}$	$8,4 \pm 0,04^{4)7)}$	
Микроциты	$6,3 \pm 0,03^{11)16)}$	$6,4 \pm 0,04^{11)}$	$6,5 \pm 0,01^2)$	$6,5 \pm 0,05^{3)6)}$	$6,6 \pm 0,08^{4)7)}$	IV
Нормоциты	$7,4 \pm 0,01$	$7,4 \pm 0,08$	$7,3 \pm 0,04$	$7,4 \pm 0,07^{16)}$	$7,4 \pm 0,01$	
Макроциты	$8,6 \pm 0,08^{14)16)}$	$8,5 \pm 0,11^{16)}$	$8,4 \pm 0,05^2)$	$8,4 \pm 0,04^3)$	$8,4 \pm 0,02^4)$	

Примечания:

1. диаметр микроцитов у здоровых $6,6 \pm 0,02$ мкм, диаметр нормоцитов у здоровых $7,3 \pm 0,06$ мкм, диаметр макроцитов у здоровых $8,5 \pm 0,09$ мкм;
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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы.

Индекс сферичности эритроцитов представлен в таблице 4.28. Индекс сферичности эритроцитов определяли как соотношение среднего диаметра и толщины эритроцитов. Индекс сферичности у больных 1-ой группы показал превышение коэффициента для всех трех форм эритроцитов. В последующем индекс для микроцитов и макроцитов увеличивался на 2 и 3 этапах, а к 4 этапу - уменьшился. В группе 2 уменьшение индекса сферичности произошло раньше, чем в группе 1. На 3-м этапе исследования микроцитарный и макроцитарный индексы достоверно отличались от представителей 1-ой группы, хотя показатели микроцитов, и нормоцитов и макроцитов так не соответствовали нормативным значениям на 4-м этапе исследования. Исходные индексы микроцитов и макроцитов в группах 4 и 5 были достоверно меньше, чем в группе 1, при этом они превышали нормативные значения. В дальнейшем их величины имели тенденцию к регрессу. Причем в группе 5 регрессирование индекса для указанных категорий имело достоверные отличия как от группы 1, так и исходных данных. Из представленных данных следует, что у пациентов ЯК микроциты и макроциты имеют форму, приближенную не к эллипсу, а кругу. Причем это в большей степени прослеживается в группе 1. Напротив, в группах 3-5 эти явления исходно были выражены в меньшей степени, чем в группах 1-2. Следует отметить, что трансформация формы эритроцитов, приближенной к круглой в форму, напоминающей овал достоверно произошло только в 5-ой группе. Мы считаем, что такая динамика сопряжена в прерывистым воздействием гипоксии. Приближение формы эритроцитов к физиологическим позволяет не только восстановить нормальное прохождение клеток через микроциркуляторные сосуды, но и восстановить процессы насыщения эритроцитов и насыщения кислородом в тканях, что является хорошим подспорьем оптимизации и восстановления условий для уменьшения тканевой гипоксии/ишемии и активизации процессов репарации/регенерации.

Таблица 4.28

Индекс сферичности эритроцитов периферической крови и его динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (мкм, $M \pm m$)

Показатели	Группы больных					Этапы обслед ования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Микроциты	$3,5 \pm 0,08^9$	$3,4 \pm 0,07^9$	$3,2 \pm 0,05^{2)5)9)}$	$3,2 \pm 0,05^{3)6)9)}$	$3,2 \pm 0,07^{4)7)9)}$	I
Нормоциты	$4,4 \pm 0,04^9$	$4,4 \pm 0,03^9$	$4,3 \pm 0,04^9$	$4,3 \pm 0,04^9$	$4,3 \pm 0,08^9$	
Макроциты	$5,9 \pm 0,09^9$	$5,8 \pm 0,04^9$	$5,7 \pm 0,14^{2)9)}$	$5,7 \pm 0,03^{3)9)}$	$5,7 \pm 0,02^{4)9)}$	
Микроциты	$3,6 \pm 0,06^9$	$3,4 \pm 0,06^{1)9)}$	$3,2 \pm 0,11^{2)5)9)}$	$3,1 \pm 0,01^{3)6)9)}$	$3,0 \pm 0,01^{4)7)8)10)}$	II
Нормоциты	$4,4 \pm 0,02^9$	$4,4 \pm 0,09^9$	$4,4 \pm 0,04^9$	$4,4 \pm 0,04^9$	$4,2 \pm 0,05^{4)7)8)9)}$	
Макроциты	$6,0 \pm 0,01^9$	$5,9 \pm 0,10^9$	$5,6 \pm 0,07^{2)5)}$	$5,7 \pm 0,07^{3)6)9)}$	$5,7 \pm 0,04^{4)7)9)}$	
Микроциты	$3,5 \pm 0,08^9$	$3,2 \pm 0,12^{1)9)11)}$	$3,2 \pm 0,09^{2)9)}$	$3,1 \pm 0,03^{3)9)}$	$2,9 \pm 0,02^{4)7)8)11)}$	III
Нормоциты	$4,5 \pm 0,09^9$	$4,4 \pm 0,09^9$	$4,3 \pm 0,04^9$	$4,4 \pm 0,09^9$	$4,1 \pm 0,04^{4)7)8)11)}$	
Макроциты	$5,9 \pm 0,07^9$	$5,7 \pm 0,06^{1)9)}$	$5,6 \pm 0,05^{2)}$	$5,6 \pm 0,15^{3)}$	$5,6 \pm 0,05^{4)}$	
Микроциты	$3,4 \pm 0,04^{9)13)}$	$3,1 \pm 0,13^{1)9)13)}$	$3,2 \pm 0,01^{2)9)}$	$3,1 \pm 0,18^{3)9)}$	$2,9 \pm 0,09^{4)7)8)12)}$	IV
Нормоциты	$4,5 \pm 0,02^9$	$4,4 \pm 0,17^9$	$4,3 \pm 0,02^{2)9)}$	$4,4 \pm 0,01^9$	$4,1 \pm 0,08^{4)7)8)12)}$	
Макроциты	$5,8 \pm 0,05^{9)13)}$	$5,6 \pm 0,02^{1)12)13)}$	$5,6 \pm 0,02^{2)}$	$5,6 \pm 0,02^{3)}$	$5,5 \pm 0,04^{4)12)13)}$	

Примечания:

1. индекс сферичности микроцитов у здоровых $2,9 \pm 0,01$, индекс сферичности нормоцитов у здоровых $4,0 \pm 0,04$, индекс сферичности макроцитов у здоровых $5,5 \pm 0,08$;
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 5-ой группах статистически значимы; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹⁰⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапом статистически значимы.

Толщина эритроцитов в динамике наблюдения представлена в таблице 4.29. Исходные показатели толщины микроцитов в группе 1 на 1-м этапе были статистически меньше, чем у здоровых. В группах 2-5 показатель толщины соответствовал группе контроля. Толщина нормоцитов в 1-ой группе не имела достоверных отличий от контроля. Толщина макроцитов оказалась меньше, чем у здоровых. Толщина микроцитов в группе 2 на 1-м этапе соответствовал норме, в то время как толщина макроцита оказалась достоверно меньше, чем у здоровых. В группах 3-5 толщина эритроцитов разных размеров не имела значимых отличий от здоровых. На 2-м этапе исследования в 1-ой группе наблюдения толщина нормоцитов не изменилась, а толщина макроцитов стала еще меньше, чем при предыдущем исследовании. Сохранилась тенденция уменьшения толщины микроцитов и макроцитов во 2-ой группе больных, в то время, как в группах 3-5 значимых колебаний толщины клеток не наблюдалось. На 3-м этапе исследования в 1-ой группе тенденционно по сравнению с 1-м этапом увеличилась толщина микроцитов и макроцитов. Во 2-ой группе динамика отсутствовала. В 3-ей и 4-ой группах тенденция увеличения толщины микроцитарной клетки. На 4-м этапе в 1-ой группе толщина микроцитов продолжала увеличиваться по сравнению с исходными данными – достоверно, а по сравнению с этапом 3 – тенденционно. Толщина макроцитов также увеличилась, но так и не достигла аналогичного значения у здоровых. Параметры толщины клеток в группе 2 были аналогичными 1-ой. В группах 3-5 толщина микроцитов, нормоцитов и макроцитов соответствовала контролю. Эритроциты, утратившие форму двояковогнутого диска, необходимую для эффективного осуществления газотранспортной функции, в организме подвергаются захвату и разрушению клетками ретикулоэндотелиальной системы, главным образом печени и селезенки [16]. Поэтому логично допустить, что модифицированные в ходе экстракорпоральной обработки цефалоспоринами эритроциты в процессе циркуляции будут утилизироваться в вышеуказанных органах с созданием высоких локальных концентраций транспортируемых препаратов.

Таблица 4.29

Толщина эритроцитов периферической крови и его динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (мкм, $M \pm m$)

Показатели	Группы больных					Этапы обслед ования
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Микроциты	$2,2 \pm 0,02^{7)}$	$2,3 \pm 0,04^{7)}$	$2,4 \pm 0,10^{2)}$	$2,4 \pm 0,11^{3)}$	$2,4 \pm 0,01^{4)}$	I
Нормоциты	$2,0 \pm 0,04$	$2,1 \pm 0,05$	$2,0 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,16$	$2,1 \pm 0,05$	
Макроциты	$1,4 \pm 0,08^{7)}$	$1,5 \pm 0,04^{7)}$	$1,6 \pm 0,04^{2)}$	$1,6 \pm 0,19^{3)}$	$1,6 \pm 0,04^{4)}$	
Микроциты	$2,1 \pm 0,01^{7)}$	$2,3 \pm 0,09^{1)7)}$	$2,4 \pm 0,07$	$2,5 \pm 0,04^{3)}$	$2,5 \pm 0,06^{4)5)6)}$	II
Нормоциты	$2,0 \pm 0,05$	$2,0 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,01$	$2,1 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,08$	
Макроциты	$1,3 \pm 0,03^{7)}$	$1,5 \pm 0,15^{1)7)}$	$1,6 \pm 0,02^{2)}$	$1,7 \pm 0,08^{3)}$	$1,7 \pm 0,09^{4)5)6)}$	
Микроциты	$2,2 \pm 0,07^{7)}$	$2,3 \pm 0,04^{7)}$	$2,4 \pm 0,15$	$2,5 \pm 0,06^{3)}$	$2,5 \pm 0,02^{4)5)6)}$	III
Нормоциты	$2,0 \pm 0,11$	$2,0 \pm 0,06$	$2,1 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,04$	
Макроциты	$1,4 \pm 0,12^{7)}$	$1,5 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,05^{2)}$	$1,7 \pm 0,12^{3)}$	$1,7 \pm 0,10^{4)5)6)}$	
Микроциты	$2,3 \pm 0,08^{7)8)}$	$2,3 \pm 0,09^{7)}$	$2,4 \pm 0,06$	$2,5 \pm 0,09^{3)}$	$2,5 \pm 0,09^{4)5)6)}$	IV
Нормоциты	$2,1 \pm 0,06$	$2,0 \pm 0,13$	$2,1 \pm 0,09$	$2,1 \pm 0,08$	$2,0 \pm 0,17$	
Макроциты	$1,5 \pm 0,02^{7)8)}$	$1,5 \pm 0,02^{7)}$	$1,6 \pm 0,01$	$1,7 \pm 0,02^{3)}$	$1,7 \pm 0,04^{4)5)6)}$	

Примечания:

1. толщина микроцитов у здоровых $2,5 \pm 0,06$, толщина нормоцитов у здоровых $2,0 \pm 0,08$, толщина макроцитов у здоровых $1,7 \pm 0,05$;
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 4-ой группах статистически значимы; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически значимы; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы.

Общеизвестно, что повышение агрегации эритроцитов ухудшает кровоток в микрососудах и оксигенацию тканей, способствует развитию тромбозов и ишемии [19]. Результаты определения агрегационной способности эритроцитов после обработки цефалоспоридами позволили предположить, что реинфузия «нагруженных» антибиотиками клеток не будет оказывать отрицательного влияния на микроциркуляторные процессы в организме. Учитывая преобладание макроцитарного типа кроветворения среди представителей 1-ой и в меньшей степени 2-ой группы, мы оценили уровень фолиевой кислоты и концентрацию витамина В12 в сыворотке крови. 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 группей1, 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 аналогичная 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, что, по нашему мнению, обусловлено токсическим и/или конкурентным влиянием базисной медикаментозной терапии на процессы всасывания и распределения фолиевой кислоты.

Это прежде всего относится к ингибиторам фолиевой кислоты метотрексатового ряда, производным салициловой кислоты и иммунодепрессантам, которые назначались в полно дозовом режиме именно в период высокой активности иммуно-воспалительного процесса на этапах 2 и 3, в меньшей степени этапе 4, поскольку здесь как правило речь шла о поддерживающих/минимальных дозах препаратов. Кроме того, дефицит фолиевой кислоты и цианокобаламина в группе 1 наряду с преобладанием макроцитарного типа кроветворения является отражением пред- или опухолевого процесса. Это позволяет предположить существование механизма, ассоциированного или зависящего от активной пролиферации клеток и опухолевого роста, который обуславливает развитие дефицитного состояния не вследствие нарушения абсорбции или потребления этих веществ, а за счет усиления потребления фолиевой кислоты и витамина В12 в межклеточном обмене.

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 B12 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 B12, 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 (табл. 4.30).

Следует понимать, что макроцитарный/мегалоцитарный тип кроветворения и анемия, развиваются не мгновенно, а лишь после довольно продолжительного периода времени. Колебания уровня фолиевой кислоты и цианокобаламина ниже уровня контроля после хирургических вмешательств (в особенности колэктомии), отражают ассимиляцию внутренних резервов витамина и способны в течение длительного времени контрбалансировать с недостаточной абсорбцией фоллата.

Кроме того, объем хирургического вмешательства, последующая химиотерапия с депрессией костномозгового кроветворения (антиметаболитов фолиевой кислоты и 5-фторурацила в качестве противоопухолевых препаратов), кровопотеря в ходе операции и послеоперационном периоде, токсическое и конкурентное воздействие метаболитов лекарственных препаратов, выключение из процессов всасывания больших площадей кишечной ткани в случае удаления, являются важными факторами развития и поддержания анемии смешанного генеза.

Таблица 4.30

Содержание фолиевой кислоты и витамина В12 в крови и их динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (M±m)

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Фолиевая кислота, мкг/л	I	4,20±0,04 ¹¹⁾	4,65±0,10 ¹¹⁾	5,48±0,12 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,51±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,48±0,07 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	5,71±1,58
	II	3,58±0,11 ¹¹⁾¹²⁾	4,07±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	4,80±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	5,11±0,08 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	5,32±0,03 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	
	III	3,82±0,01 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4,20±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4,35±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	4,95±0,04 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,20±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	4,51±0,13 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,86±0,05 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	4,65±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,50±0,09 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁷⁾	5,54±0,03 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁷⁾	
Витамин В12, пг/л	I	423,1±5,45	451,7±5,56 ¹⁾	460,4±4,20 ²⁾⁵⁾	463,7±4,40 ³⁾⁶⁾	462,0±5,24 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	492,5±4,4
	II	406,6±6,47 ¹²⁾	422,5±4,60 ¹⁾¹²⁾	450,1±3,56 ²⁾⁵⁾¹²⁾	452,3±3,63 ³⁾⁶⁾¹²⁾	453,9±4,14 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	347,0±4,24 ¹³⁾¹⁵⁾	423,9±3,41 ¹⁾¹³⁾	446,3±3,10 ²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁵⁾	443,2±2,47 ³⁾⁶⁾¹³⁾¹⁵⁾	440,1±3,59 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	359,5±4,50 ¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	443,7±5,26 ¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	454,6±4,31 ²⁾⁵⁾¹⁷⁾	450,1±3,65 ³⁾⁶⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	453,5±5,45 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Кроме того, длительный высоко дозовый режим лечения производными 5-аминосалициловой кислоты почти всегда приводит к нарушению/замедлению всасывания и распределения фолиевой кислоты и развитию субклинического дефицита витамина В9, а с течением времени – анемии, что и было продемонстрировано у данного контингента больных. К тому же, дефицит фолиевой кислоты считается фактором риска развития колоректального рака, и, следовательно, может перекрывать профилактический противовоспалительный эффект сульфасалазина. Изложенное дает возможность полагать, что для лечения пациентов 1-ой группы целесообразна ранняя диагностика нарушений морфометрических показателей эритроцитов и превентивное назначение дефицитных компонентов еще до развития клинически значимой анемии.

Таким образом, у больных ЖК имеет место дефицит фолиевой кислоты и витамина В12, которые являются одной из основных причин формирования анемического синдрома. Степень снижения субстанций находится в прямой зависимости от тяжести течения язвенно-некротического процесса. Наиболее низкие значения установлены у пациентов 1-ой группы. Среди потенциальных причин тяжелого угнетения витаминного баланса являются: онкопролиферативный процесс, токсическое угнетение метаболизма, связанное как с большим объемом хирургического лечения и значительным ухудшением всасывания, так и с последующей базисной противоопухолевой и противоязвенной терапией. У представителей 2-ой группы комбинированного лечения параметры оказались лучше. У пациентов нехирургических групп (3-5) также имел место дефицит указанных витаминов, что, по нашему мнению, обусловлено не только тяжестью основного заболевания и нарушением процесса всасывания и распределения витаминов, но и токсическим воздействием препаратов базисных групп, обладающих антагонистическим влиянием, в первую очередь иммунодепрессанты (метотрексат), производные салициловой кислоты за счет непосредственного токсического угнетения как кроветворения. Следует

отметить, что ни в одной из групп терапевтического лечения (3-5) ни исходные значения, ни величины витаминов после длительного периода наблюдения не достигли нормативных значений.

4.7. Регенераторные нарушения

Важную роль в развитии воспалительных изменений у больных ЯК отводится дисбалансу факторов роста, индуцирующих ангиогенез, фибротические, пролиферативные процессы [2; 3; 319]. Неэффективность регенераторных процессов обусловлена сложными взаимоотношениями эпидермального фактора роста и основного фибробластного фактора роста, однако их системное влияние на течение ЯК недостаточно изучено [322]. Считается, что именно регенераторные нарушения лежат в основе резистентности у большинства больных ЯК, но в особенности при формировании резистентности [106].

Наиболее исследованными считают факторы роста, играющие важную роль в регуляции пролиферации и дифференциации клеток как в макроорганизме, так и в культуре ткани. К ним относятся: эпидермальный фактор роста; трансформирующий фактор роста-бета; трансформирующий фактор роста; фактор роста кератиноцитов; фактор роста фибробластов основной (ФРФО); фактор роста гепатоцитов; фактор роста тромбоцитов; эндотелин – вазоконстрикторный пептид эндотелия [171].

Фибробласты являются основным клеточным элементом соединительной ткани. Они участвуют в формировании межклеточного вещества, продуцируя коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины. Известно, что фибробласты легко дифференцируются в другие подтипы клеток (адипоциты или хондроциты). Они «поддерживают» межклеточное вещество в определенном структурном состоянии, а фиброкласты разрушают его при условиях, требующих

ремоделирования каркаса волокон. Благодаря этим свойствам фибробластов осуществляется одна из важнейших функций волокнистой соединительной ткани – репаративная [344]. При повреждении тканей и воспалении фибробласты активируются макрофагами, секретируют факторы роста фибробластов (β -FGF и PDGF), далее активно мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин, параллельно синтезируя вещества внеклеточного матрикса. В состав фибробласта входят коллагеназы – ферменты, разрушающие коллаген. При образовании соединительнотканного рубца одним из наиболее значимых компонентов формирующегося экстрацеллюлярного матрикса является коллаген. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения/воспаления [200].

Фибробласты участвуют в продукции цитокинов в ответ на стимуляцию интерлейкинов (IL-1 β). Они начинают вырабатывать колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), интерлейкины (interleukin (IL) 3, 6, 7, 8, 10, фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor (TNF- α)) и металлопротеазу-9. Они секретируют проангиогенные факторы – вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AA), макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста гепатоцитов (HFR), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor (β -FGF)), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor (TGF β 1)). Активизируются фибробласты факторами роста – высокоспецифичными белками, которые также участвуют в ангиогенезе. Это происходит за счет индуцирования эндотелиальных клеток к пролиферации и миграции [103]. Прямая активация фибробластов в условиях гипергликемии также развивается вследствие ускорения полиолового шунта, активации C-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликозилирования факторов роста фибробластов, образования конечных продуктов гликирования (AGE – advanced glycationend products). Продукция AGE в том числе участвует в нарушении

передачи сигналов клеточным рецепторам, блокируя в частности рецепторы факторов роста, что усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность и приводит к развитию диабетического фиброза (сосуды мелкого калибра). В качестве связующего звена AGE выступает, в том числе, и рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE – receptor for advanced glycation end products) – мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащих к иммуноглобулинам. Он играет определенную роль в провоспалительных реакциях, продуцируется гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, нейронами и эндотелиоцитами. При избытке глюкозы соотношение RAGE/AGE нарушается, выработка RAGE увеличивается, что приводит к ускорению роста холестериновых бляшек и ухудшению свойств стенки сосудов (утолщение базальной мембраны, повышение сосудистой проницаемости). В этом контексте, с научной точки зрения, было бы интересно изучить состояние метаболизма холестерина и глюкозы у обследуемого контингента больных.

По результатам обследования резистентных больных ЯК оказалось, что исходные величины ФРФО в группах наблюдения были разными (табл. 4.31). Так, в 1-ой группе его уровень был минимальным не только по отношению к группе здоровых, но и группам 2-5. Эти данные свидетельствуют о значительном угнетении репаративных процессов у больных с язвенно-неопластическим процессом. У этих же пациентов в динамике наблюдения наблюдался медленный и неинтенсивный рост показателя. Между тем, на всех этапах исследования его величина была достоверно меньше, чем в сравниваемых группах больных, что указывает на выраженное угнетение продукции ФРФО не только за счет неопластического процесса, но и за счет большой хирургической травмы и последующей химиотерапии. 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 происходи 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.

Таблица 4.31

Содержание ФРФО в сыворотке крови и его динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (M±m)

Этап набл юден ия	Группы больных					Здор овые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	0,2±0,02 ¹¹⁾	2,4±0,05 ¹⁾¹¹⁾	7,1±0,12 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	7,6±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	7,0±0,16 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	17,6± 0,14
II	0,9±0,09 ¹¹⁾¹²⁾	7,2±0,07 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	6,2±0,10 ²⁾¹¹⁾	7,3±0,08 ³⁾¹¹⁾	8,9±0,04 ⁴⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
III	2,2±0,10 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,0±0,09 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	11,0±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	10,2±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	13,7±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	3,2±0,13 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	4,5±0,01 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	11,3±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	13,0±0,11 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	16,1±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

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 отличие от предыдущих групп больных, 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.

Таким образом, ФРФО является маркером активности регенеративных процессов, что является весьма важным моментом при язвенно-некротическом процессе, при котором механизмы деструкции слизистой оболочки толстой кишки преобладают над регенераторными. С нашей точки зрения именно выявленные нарушения могут являться весьма важным механизмом, лежащим в основе формирования резистентности у больных ЯК. При этом, у больных с неопластической трансформацией, развивается тяжелая депрессия регенерации, частично обусловленная потерей не только большого объема площади толстой кишки, но и последующей химиотерапией, значительно угнетающей клеточную пролиферацию и формирования соединительной ткани. 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 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, что указывает на целесообразность применения в

комплексном лечении и последующей реабилитации таких больных гипокситерапии и локальной озонотерапии.

4.8. Патогенетическая роль метаболических нарушений

Учитывая, что в 1-ю группу наблюдения были включены пациенты с позитивными маркерами опухолевой трансформации, мы сочли важным остановиться на особенностях липидного обмена у такой категории больных, поскольку довольно часто у такой категории больных в крови обнаруживается субнормальный уровень общего холестерина. Фактически данная группа пациентов представлена случаями облигатного рака толстого кишечника, ассоциированного с ЯК. Вместе с тем, остается неясным первичность опухолевого роста над язвенно-некротическими процессами. А именно, первичным ли является ЯК или все же первичным следует считать онкологический процесс. Нет убедительных данных относительно того, можно ли считать ЯК у таких пациентов самостоятельным заболеванием или все же целесообразно рассматривать колит как потенциально предраковый процесс [118], поскольку известно, что у 10-18% развивается рак толстой кишки.

У онкологических больных, к которым относятся, и представители группы 1 на практике встречается комплекс метаболических синдромов, к которым относятся анемия, синдром анорексии, синдром распада опухоли, ассоциированный/потенцируемый язвенно-некротическим процессом, гиперурикемия, гипонатриемия, синдром повышенной вязкости крови и паранеопластические синдромы [64]. Все перечисленные проявления частично или полностью являются следствием неопластического и/или язвенного процессов, а также результатом воздействия различных методов лечения (хирургического, химиотерапевтического, лучевого).

Основными причинами формирования анемического синдрома являются состояния, ассоциированные с острой или хронической кровопотерей [181].

Абсорбция на мембране различных веществ (продукты метаболизма, цитостатики, опухолевые антигены), играющих в данном случае роль токсинов, приводит к снижению устойчивости мембраны эритроцитов, гемолизу и более быстрой утилизации. Это, в свою очередь, значительно увеличивает потребность в их образовании. Процесс эритропоэза также подвергается значительным изменениям. Это, прежде всего, касается синтеза эритропоэтина и снижению реакции на него гемопоэтических клеток, а также нарушения высвобождения железа из ретикулоэндотелиальной системы и перераспределение его в иммунокомпетентные клетки. Дефицит эритропоэтина обычно имеет место в 80-90% случаях. Таким нарушениям во многом способствуют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей, интерфероны и интерлейкин 1), поскольку они не только сокращают продолжительность жизни эритроцитов, но и опосредованно воздействуют на процессы эритроцитарного метаболизма. Последствия развития анемии заключаются в развитии гемической гипоксии тканей.

Периодическое снижение насыщения кислородом тканей менее 1% стимулирует выработку факторов транскрипции, таких как HIF1 α , NF κ b и AP1[263; 270; 273]. Индуцируемые ими изменения активности генома приводят к адаптации клеток к этому состоянию, стимулируют ангиогенез, блокируют апоптоз и тем самым способствуют стимуляции опухолевого роста, инвазии и метастазированию. Ещё более низкие концентрации кислорода способны оказывать мутагенное действие, усиливать нестабильность генома и, соответственно, вариабельность опухолевых клеток, что является основой для дальнейшей клональной селекции наиболее устойчивых линий. Низкое содержание кислорода в клетке является фактором химио- и радиорезистентности опухоли [277; 328; 329]. Именно по этим причинам выполнение гипокситерапии онкологическим пациентам или пациентам с облигатным/факультативным предраком противопоказано.

Холестерин необходим в обеспечении процессов жизнедеятельности организма: выработка витамина D, синтез стероидных гормонов (гормонов

надпочечников, эстрогенов и андрогенов) и желчных кислот. Если у неонкологических пациентов ЯК в спектре липидных нарушений преобладает уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), то у больных облигатным/факультативным предраком, формирующимся на фоне или одновременно с ЯК, имеются свои отличия.

Участие липопротеинов в онкогенезе не вызывает сегодня сомнений [313; 331]. Известно также, что как в норме, так и при патологии, в том числе онкологической, липиды не только обеспечивают функционирование эффекторных белков, но и сами являются эффекторами, которые участвуют в сигнальных процессах, вплоть до регуляции экспрессии генов. Так, ОХ является кофактором FLT-1-рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов 1-го типа (VEGF-1), который экспрессируется на мембранах бластных клеток при острых лейкозах и индуцирует их выживание, пролиферацию и миграцию [39]. Кроме того, ряд раковых клеток способен накапливать в цитоплазме холестерин в количествах больше, чем в нормальных. При этом исследователи ассоциируют это с увеличением экспрессии FLT-1 в областях клеточных мембран, богатых ХС, а депонирование липидов ассоциируется с более агрессивным течением онкологического процесса. Низкий уровень ОХ крови нередко ассоциируется с активным его использованием в интенсивных энергетических процессах построения новых (пролиферирующих) клеток. Содержание и скорость биосинтеза ХС повышаются в пролиферирующих клетках нормальных тканей, а также многих опухолей [118]. Эти изменения связывают с несколькими механизмами: увеличением его абсорбции из циркуляции, стимуляцией эндогенного синтеза, а также с блокированием выброса излишнего ХС из клеток при злокачественной трансформации. Метаболизм жиров в опухоли всегда ускорен, что связано с высокой интенсивностью деления клеток, необходимым условием для которой является синтез липидных компонентов цитоплазматической мембраны. Полагают, что

воздействие на клетки тканей и органов разных повреждающих факторов вызывает запуск универсального ответа вследствие действия сходных молекулярных механизмов повреждения при различных причинах его вызвавших. К их числу относятся прежде всего интенсификация перекисных процессов окислительная модификация белковых молекул, активация эндогенных фосфолипаз и протеаз, снижение активности системы антиоксидантной защиты клетки.

Наиболее тяжелые последствия для клетки вызывает повреждение липидного бислоя мембраны вследствие активации перекисных процессов действия мембранных фосфолипаз, механического осмотического растяжения мембраны, адсорбции на липидном слое полиэлектролитов включая некоторые белки и пептиды.

Активация ПОЛ клеточных мембран приводит к уплотнению/разрушению липидного бислоя, повышению его микровязкости, сокращению площади белоклипидных контактов, нарушению функциональной активности ферментов, изменению мембранной проницаемости. Течение свободнорадикальных реакций контролируется структурным состоянием мембранных белков. Структурное же состояние мембранных липидов, напротив, определяет ход свободно радикальных реакций в мембранных белках. В свою очередь активация перекисных процессов индуцирует изменение молекулярной структуры мембраны клеток, нарушаются липид-липидные, а также липид-белковые взаимодействия, изменяется активность мембраносвязанных энзимов [223].

Общепринятой точкой зрения является взаимосвязь гиперурикемии и нарушений липидного обмена. Считается, что у онкологических пациентов гиперурикемия часто имеет вторичный характер, зависимый от процессов разрушения опухолевых клеток. Вот почему, гиперурикемия и возникновения приступов подагры нередко манифестируются после проведения химиотерапии. Обсуждается взаимосвязь между сывороточной концентрацией мочевой кислоты и уровнем триглицеридов. Если у

неонкологических пациентов ЯК такая корреляция позитивна, то при онкологических заболеваниях – нет, а рутинное применение аллопуринола не способствует улучшению липидного профиля плазмы крови, несмотря на достижение адекватного контроля над концентрацией мочевой кислоты в крови. Вместе с тем, у пациентов с первичным IV типом гиперлипидемии часто отмечают сопутствующую гиперурикемию, а использование фибратов приводит к редукции не только плазменной концентрации ТГ, но и мочевой кислоты. Напротив, в этой популяции пациентов производные никотиновой кислоты, способствуя уменьшению выраженности гипертриглицеридемии, индуцируют ухудшение гиперурикемии. Существуют доказательства негативного влияния длительной терапии ГКГ у неонкологических больных, которые индуцируют формирование инсулинорезистентности и способствуют избыточной продукции гепатоцитами ЛПОНП и снижению активности липопротеинлипазы, что, в свою очередь, ассоциируется с повышением синтеза ТГ [120]. В целом, ГКГ-терапия ассоциируется с повышением риска развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза.

Далее мы сочли важным остановиться на взаимоотношении липидных нарушений с цитостатическими производными, а также с препаратами, обладающими иммунодепрессивными эффектами. Многочисленные исследования показали, что циклоспорин способствует повышению плазменного содержания общего ХС и ТГ с последующей аккумуляцией липидов в кардиомиоцитах, паренхиме трансплантата, почек и печени. Он блокирует синтез желчных кислот посредством ингибирования 26-гидроксилазы (ключевого фермента первого этапа синтеза желчных кислот), ограничивая разрушение ХС. Это, в свою очередь, приводит к снижению обратного захвата ХС ЛПНП и экспрессии соответствующих рецепторов на поверхности мембран гепатоцитов по механизму down-regulation. В экспериментальных исследованиях установлено, что циклоспорин стимулирует синтез ХС посредством повышения активности ключевого

фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Кроме того, препарат оказывает негативное влияние на активность циркулирующей липопротеинлипазы, что снижает клиренс ЛПОНП и хиломикронов, приводя к гипертриглицеридемии. В качестве еще одного механизма, благодаря которому циклоспорин индуцирует гиперхолестеринемию, рассматривается нарушение секреции фосфолипидов с желчью. Такролимус (FK506) способен индуцировать процесс окисления ЛПНП, являющегося важным этапом в формировании и прогрессировании атеросклероза. В ряде исследований установлено, что при сопоставимом терапевтическом потенциале препаратов профиль переносимости у такролимуса по сравнению с циклоспорином значительно лучше, причем такролимус превосходил циклоспорин и по способности оказывать меньшее негативное влияние в отношении углеводного обмена и индукции инсулинорезистентности.

Микофенолата мофетил и азатиоприн являются метаболически нейтральными средствами. Между тем, по всей вероятности, эта нейтральность все же является доза зависимым состоянием. Тем не менее, такая возможность не исключается при комбинированном применении с системными ГКГ. Рапамицин демонстрирует достаточно близкий к последнему фармакокинетический и фармакодинамический профиль. Установлено, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, препарат часто проявляет способность повышать плазменный уровень липидов, особенно общего ХС, ХС ЛПНП, тогда как содержание ТГ обычно не изменяется. Механизм этого явления пока точно не установлен. Кумулятивная доза ГКГ и циклоспорина хорошо коррелирует с величиной общего ХС плазмы крови.

При анализе параметров липидного обмена оказалось, что исходные значения ОХ у представителей группы 1 были статистически достоверно ниже, чем в контроле, что, по нашему мнению, обусловлено активностью пролиферативного процесса (табл. 4.32). В дальнейшем отмечено постепенное снижение величины данного показателя.

Таблица 4.32

**Динамика липидограммы крови под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК,
а также у здоровых, (M±m)**

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
ОХ (ммоль/л)	I	3,8±0,03 ¹¹⁾	4,7±0,04 ¹⁾	5,6±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,7±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,6±0,01 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	4,7± 0,03
	II	3,2±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	4,6±0,02 ¹⁾	5,6±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,7±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,7±0,02 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	III	3,0±0,01 ¹¹⁾¹³⁾	4,8±0,02 ¹⁾	5,8±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	5,6±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,2±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	3,1±0,03 ¹¹⁾¹⁴⁾	5,0±0,05 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	5,9±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	5,5±0,01 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	5,1±0,05 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	
ТГ (ммоль/л)	I	1,0±0,02	2,0±0,04 ¹⁾¹¹⁾	2,7±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,8±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	2,7±0,07 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	0,9± 0,03
	II	0,9±0,05	1,7±0,03 ¹⁾¹¹⁾	2,7±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,9±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	2,7±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	III	0,9±0,07	1,8±0,02 ¹⁾¹¹⁾	2,6±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,8±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	2,6±0,06 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	IV	0,8±0,03	2,2±0,01 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾	2,6±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	2,7±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	2,5±0,07 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
ХС ЛПВП (ммоль/л)	I	1,10±0,07 ¹¹⁾	0,88±0,03 ¹⁾¹¹⁾	0,89±0,03 ²⁾¹¹⁾	0,87±0,03 ³⁾¹¹⁾	0,88±0,02 ⁴⁾¹¹⁾	1,42± 0,03
	II	1,15±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	0,80±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	0,90±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,88±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,89±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	III	1,18±0,01 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,77±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾	0,90±0,08 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,89±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,90±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	IV	1,25±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,81±0,05 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	0,91±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,91±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	0,92±0,02 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	
ХС ЛПНП (ммоль/л)	I	2,06±0,09 ¹¹⁾	2,80±0,05 ¹⁾¹¹⁾	3,10±0,03 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	3,15±0,01 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	3,13±0,04 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	1,51± 0,04
	II	1,91±0,03 ¹¹⁾¹²⁾	2,70±0,07 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	3,10±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	3,14±0,08 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾	3,13±0,02 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	III	1,80±0,04 ¹¹⁾¹⁵⁾	2,69±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾	3,11±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	3,10±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,10±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁵⁾	
	IV	1,65±0,09 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	2,79±0,03 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,13±0,05 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	3,12±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	3,02±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	I	0,70±0,05 ¹¹⁾	0,71±0,01 ¹¹⁾	0,79±0,02 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,80±0,07 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,81±0,06 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	0,22± 0,02
	II	0,62±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	0,69±0,05 ¹⁾¹¹⁾	0,79±0,01 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	0,81±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,80±0,08 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	
	III	0,54±0,06 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	0,67±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾	0,82±0,04 ^{2)5)11) 13) 15)}	0,82±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,78±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾	
	IV	0,41±0,04 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,74±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	0,84±0,06 ^{2)5)11) 14) 16)}	0,83±0,09 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	0,75±0,05 ⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

В группе 2 исходное значение ОХ было идентичным с группой здоровых, но в отличие от группы 1 при динамическом исследовании отмечено плавное его увеличение, что, по нашему мнению, связано с активностью репаративных процессов на хирургическом этапе лечения, требующем не только высоких затрат энергии, но и строительного материала для инициации репарирующихся тканей. Исходные значения ОХ в группах 3-5 были статистически выше, чем в контроле.

В группе 3 в течение всего периода наблюдения отмечена динамика наращивания концентрации холестерина, причем его уровень в этой группе достоверно превосходил группу 2 на всех этапах исследования. В группе 4 динамика и величина прироста ОХ были менее значимыми, чем в группе 3. В группе 5, напротив, в отличие от группы 3 имело место достоверное отличие, начиная с этапа 3. Таким образом, активность пролиферативного неопластического процесса и последующего лечения, определяется большей потребностью в энергетических затратах, что свидетельствует о значительно более низких уровнях ОХ. Величины ОХ, соответствующие нормативным значениям у представителей группы 2 обусловлено, по нашему мнению, с активностью репаративных процессов. Группа 3 демонстрирует признаки, указывающие на прогрессирование атеросклероза, а комплексное лечение в группе 5 – неспособность такого лечения снижать ОХ и, соответственно, тормозить прогрессирование атеросклеротических процессов.

При изучении динамики ТГ крови в группе 1 отмечена тенденция снижения его уровня. В группе 2 исходная гипертриглицеридемия удерживалась в относительно стабильном состоянии на протяжении всего периода исследования. В группе 3 и 4 уровень ТГ при исходном определении был выше, чем в группе 2 и в процессе исследования не претерпел значимых отличий. В группе 5 отмечена тенденция снижения исходного уровня ГТ.

Исходные концентрации ХС ЛПВП во всех группах больных были достоверно ниже, чем в контроле. В группе 1 отмен прирост, в группе 2 – снижение, в группе 3 – без динамики, в группах 4 и 5 – увеличение.

Во всех группах наблюдения исходные величины ХС ЛПНП были достоверно выше, чем в группе здоровых. Вместе с тем, в группах 3-5 величины ХС ЛПНП превосходили группы 1 и 2. В группе 1 отмечен значительный регресс ХС ЛПНП, в группе 2 регресс, сменился восстановлением концентрации до исходной, в группе 3 отмечена тенденция повышения, а в группе 4 – тенденция снижения. Только в группе 5 установлен достоверный регресс ХС ЛПНП по отношению к исходной величине, однако по сравнению с группой здоровых концентрация на 4-м этапе исследования двукратно превышала аналогичный уровень у здоровых.

В группах больных исходный уровень ХС ЛПОНП трехкратно превосходил уровень здоровых. В группе 1 отмечена достоверная редукция ХС ЛПОНП, в группе 2 – регрессия сменилась ростом, в группе 3 отмен уверенный рост показателя, в группе 4 интенсивность нарастания была меньше, а в группе 5 отмечен регресс величины данного показателя.

Среди типов дислипидемии, наиболее частыми являлись IIa и IIb. Второе место занимал тип III (табл. 4.33).

Таблица 4.33

Типы нарушений липидного обмена у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (M±m)

Типы	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
IIa	14(32,6%)	19(43,2%)	19(42,2%) ²⁾	19(42,2%) ³⁾	16(30,1%) ⁶⁾⁸⁾⁹⁾
IIb	14(32,6%)	18(40,9%) ¹⁾	21(46,7%) ²⁾⁵⁾	19(42,2%) ³⁾⁷⁾	18(42,8%) ⁴⁾⁸⁾
III	11(25,6%)	5(11,4%) ¹⁾	4(8,9%) ²⁾	5(11,1%) ³⁾	6(14,3%) ⁴⁾
IV	4(9,3%)	2(4,5%)	1(2,2%) ²⁾	2(4,4%)	2(4,7%)
V	-	-	-	-	-

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

На финальном этапе исследования проведена оценка частоты достижения оптимальных значений липидограммы, которая показала наибольший процент у представителей 1-ой и 5-ой групп (табл. 4.34). Следует отметить, что причинами таких результатов были в группе 1 активность пролиферативных процессов, а в группе 5 включение в комплексную лечебную программу сеансов ИНБГТ, обладающую доказанным эффектом понижения атерогенных фракций липопротеидов.

Таблица 4.34

Частота достижения оптимальных значений липидограммы крови у больных резистентным ЯК к 4-му этапу обследования, (M±m)

Группы больных				
1-я (n=8)	2-я (n=24)	3-я (n=31)	4-я (n=35)	5-я (n=35)
4(50,0%)	10(41,7%) ¹⁾	13(41,9%) ²⁾	15(42,9%) ³⁾	18(51,4%) ^{4) 5) 6)}

Примечание.

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

Показатели углеводного обмена представлены в таблице 4.35. В 1-ой группе больных сывороточный уровень инсулина при исходном определении был достоверно ниже, чем в контроле, но в течение периода наблюдения вырос до аналогичного значения у здоровых и удерживался на данном уровне на протяжении всего периода исследования. В группах 2-5 исходная величина инсулина была достоверно выше, чем в контроле. Во 2-ой группе вначале наблюдался прирост показателя, а в последующем его снижение. В группе 3 колебания уровня инсулина оказались не существенными в пределах 29,59-32,16. В группе 4 стабильный уровень инсулина на этапах 1-3 сменился достоверным снижением на 4-м этапе, а в 5-ой группе интенсивность такого снижения была более выражена. Концентрация С-пептида в группе 1 несущественно превышала нормативные значения, но с течением времени увеличивалась до этапа 3, а в последующем снизилась. Похожая тенденция изменений имела место и в группе 2, однако исходный показатель быть достоверно выше не только группы здоровых, но и аналогичного показателя в группе 1. В группах 3-5 исходные значения превышали не только контроль, но и уровень в группах 1 и 2. В процессе наблюдения в этих группах наблюдалось литическое понижение уровня эндогенного инсулина, причем более значительное в группе 5. Исходный уровень гликированного гемоглобина в группе 1 был достоверно меньше контрольной группы и в ходе динамического наблюдения отмечен его рост на этапах 2-3 с последующим достоверным снижением на этапе 4. В группе 2 исходная концентрация гликированного гемоглобина достоверно превосходила группу контроля. В этой группе на этапах 1-2 наблюдался вначале рост, а затем плавное снижение. Но даже к концу исследования величина данного показателя не достигла оптимальных значений.

Таблица 4.35

**Показатели углеводного обмена и их динамика под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным
ЯК, а также у здоровых, (M±m)**

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Инсулин, мкЕд/мл	I	15,50±0,18 ¹¹⁾	29,32±0,11 ¹⁾¹¹⁾	29,59±0,15 ²⁾¹¹⁾	30,02±0,17 ³⁾¹¹⁾	30,09±0,13 ⁴⁾¹¹⁾	19,16± 0,90
	II	19,55±0,24 ¹²⁾	33,40±0,09 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	33,12±0,08 ²⁾¹¹⁾¹²⁾	30,50±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	30,41±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	
	III	20,12±0,21 ¹³⁾	30,01±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	31,02±0,11 ²⁾¹³⁾¹⁵⁾	29,50±0,07 ³⁾¹¹⁾	28,1±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	
	IV	18,27±0,12 ¹¹⁾¹⁴⁾	27,11±0,21 ¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	32,16±0,26 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾	27,01±0,17 ³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	24,1±0,11 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
С- пептид, нг/мл	I	2,20±0,03 ¹¹⁾	3,05±0,03 ¹⁾¹¹⁾	3,20±0,03 ²⁾¹¹⁾	3,20±0,03 ³⁾¹¹⁾	3,20±0,03 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	1,90± 0,05
	II	2,39±0,02 ¹¹⁾¹²⁾	3,20±0,04 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	3,18±0,02 ²⁾¹¹⁾	3,03±0,06 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	3,0±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	2,80±0,05 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,45±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	3,02±0,01 ²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁵⁾	2,84±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	2,77±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	2,41±0,06 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	3,21±0,08 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾	2,89±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	2,65±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	2,21±0,09 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
HbA1C, %	I	5,11±0,03 ¹¹⁾	5,70±0,01 ¹⁾¹¹⁾	5,84±0,02 ²⁾¹¹⁾	5,80±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	5,91±0,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	5,51± 0,03
	II	5,29±0,05 ¹¹⁾¹²⁾	5,82±0,06 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	5,91±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	5,81±0,02 ³⁾¹¹⁾	5,80±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	5,60±0,07 ¹³⁾¹⁵⁾	5,67±0,10 ¹¹⁾¹⁵⁾	5,77±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,70±0,04 ³⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	5,63±0,02 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	5,24±0,09 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,60±0,09 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,62±0,08 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,59±0,05 ³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	5,49±0,01 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	
Индекс НОМА	I	2,58±0,08	2,80±0,03 ¹⁾¹¹⁾	3,05±0,08 ²⁾¹¹⁾	3,01±0,08 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	3,09±0,08 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	2,63± 0,04
	II	2,66±0,02 ¹²⁾	2,87±0,02 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	3,11±0,09 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	3,05±0,02 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	3,02±0,06 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾	
	III	2,74±0,06 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	2,81±0,01 ¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾	3,20±0,04 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	2,92±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	2,84±0,08 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	2,57±0,03 ¹⁶⁾¹⁷⁾	2,72±0,08 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	3,22±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	2,88±0,04 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	2,75±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

В группах 3-5 максимальный уровень HbA1C определялся в группе 5, при этом, если в группе 3 вначале отмечался рост HbA1C, а только затем его спад, то в группе 4 с 1 по 4 этапы прослеживался регресс величины данного показателя, а в группе 5 он имел значительно более интенсивный характер с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина к концу исследования. В группе 1 индекс НОМА. В последующем в этой же группе отмечен вначале рост, а затем на этапах 3-4 – снижение не только для уровня здоровых, но и ниже. В группе 2 исходная величина статистически достоверно превосходила контроль. Вначале происходил рост на этапах 1-2, а затем снижение на этапах 3-4. В группе 3 исходная величина индекса НОМА достоверно превосходила группу контроля, но в последующем наблюдалось достоверное (от этапа к этапу) увеличение. В группе 4 исходная величина индекса НОМА также достоверно была выше, чем в контроле, но в динамике происходило постепенное снижение, так не достигшее по результатам лечения на 4-м этапе аналогичных значений в группе контроля. В группе 5 исходная величина индекса НОМА также, как и в группах 3 и 4, превосходила контроль и в процессе наблюдения отмечено статистически достоверное снижение. Вместе с тем, несмотря на то, что индекс НОМА на 4-м этапе так и не достиг контрольных значений, в этой группе его величина максимально приблизилась к здоровым, хотя и имела достоверные отличия от них.

Уровень мочевой кислоты крови и его клиренс являются одним из важных элементов, отражающих состояние метаболических процессов. Как оказалось, исходные параметры мочевой кислоты крови во всех группах наблюдения статистически достоверно превосходили контроль, однако в 1-ой группе ее концентрация была достоверно выше, чем в группах 2-5. По нашему мнению, это может быть связано с процессами неоплазии и быстрого разрушения (некроза, лизиса) опухолевых клеток. Данный феномен описал в литературе под названием «вторичной» гиперурикемии. У онкологических больных уровень мочевой кислоты как правило превышает нормальные

значения, у ряда больных описаны случаи возникновения приступов подагры. Следует отметить, что на фоне лечения, в т.ч. хирургического, отмечен значительный регресс величины данного показателя, обусловлены, по нашему мнению, как удалением опухолевого участка кишки, так и уменьшения выраженности некротических и воспалительных процессов в стенке (табл. 4.36). В группе 2 существенной динамики уровня мочевой кислоты не отмечено. В группе 3, 4 и 5 прослеживается отчетливая регрессивная динамика, практически до уровня здоровых лиц. При изучении клиренса мочевой кислоты следует отметить, что его исходная величина статистически достоверно ниже. Особенно низкий клиренс был характерным для пациентов группы 1, несколько выше – для группы 2. Исходные клиренсовые величины в группах 3-5 были однотипными. Однако, если в группе 3 динамика клиренса отсутствовала, то в группе 4 был несущественный прирост, а в группе 5 достоверное увеличение.

Основываясь на полученных результатах, можно считать, что у больных резистентным ЯК развиваются сложные и разносторонние метаболические нарушения, степень выраженности которых зависит от наличия или отсутствия, прежде всего, неопластической трансформации ЯК. У такой категории больных липидные нарушения характеризуются угнетением уровня атерогенных липидов за счет их включения в активный пролиферативно-некротический процесс. Частота достижения оптимальных величин ОХ у них значительно выше, чем у больных ЯК без опухолевой трансформации. В этой категории больных существенно менее выражены признаки инсулинорезистентности, однако уровень мочевой кислоты достоверно превосходит не только аналогичные величины у здоровых, но и у больных резистентным колитом без признаков опухолевого роста.

Таблица 4.36

Динамика уровня мочевой кислоты крови и ее клиренса под влиянием разных режимов лечения у больных резистентным ЯК, а также у здоровых, (М±m)

Показатели	Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	469,5±2,57 ¹¹⁾	450,7±2,89 ¹⁾¹¹⁾	451,2±1,94 ²⁾¹¹⁾	452,3±2,90 ³⁾¹¹⁾	450,8±2,12 ⁴⁾¹¹⁾	383,1±1,60
	II	510,3±1,30 ¹¹⁾¹²⁾	452,3±2,40 ¹⁾¹¹⁾	442,3±2,29 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	443,1±2,60 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	445,5±2,47 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	490,2±2,05 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	459,2±2,90 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	440,0±2,45 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾	439,8±2,54 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾	440,9±2,05 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	481,7±2,18 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	452,0±2,01 ¹⁾¹¹⁾¹⁷⁾	390,2±2,80 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	391,1±0,32 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	392,0±2,91 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I	6,9±0,06 ¹¹⁾	7,5±0,08 ¹⁾¹¹⁾	8,8±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	8,9±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	8,9±0,09 ⁴⁾⁷⁾¹¹⁾	11,4±0,13
	II	6,6±0,16 ¹¹⁾¹²⁾	7,6±0,09 ¹⁾¹¹⁾	8,9±0,07 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	9,0±0,03 ³⁾⁶⁾¹¹⁾	9,4±0,04 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾	
	III	6,0±0,11 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	7,8±0,10 ¹⁾¹¹⁾	9,0±0,06 ²⁾⁵⁾¹¹⁾	9,5±0,05 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	9,8±0,07 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
	IV	6,3±0,13 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	7,8±0,12 ¹⁾¹¹⁾	9,0±0,10 ²⁾¹¹⁾	10,6±0,06 ³⁾⁶⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	11,0±0,05 ⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапом статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Инсулинорезистентность имела тенденция к снижению в группе 2 и 4 и повышению в группе 3. Максимальный регресс состояния инсулинорезистентности, а также концентрации мочевой кислоты и ее клиренса отмечен в группе 5.

РАЗДЕЛ 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННЫМ И РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

5.1. Влияние отдельных факторов на эффективность лечения больных осложненным и резистентным язвенным колитом

Факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения резистентного ЯК у представителей раз групп наблюдения представлены на рис. 5.1.

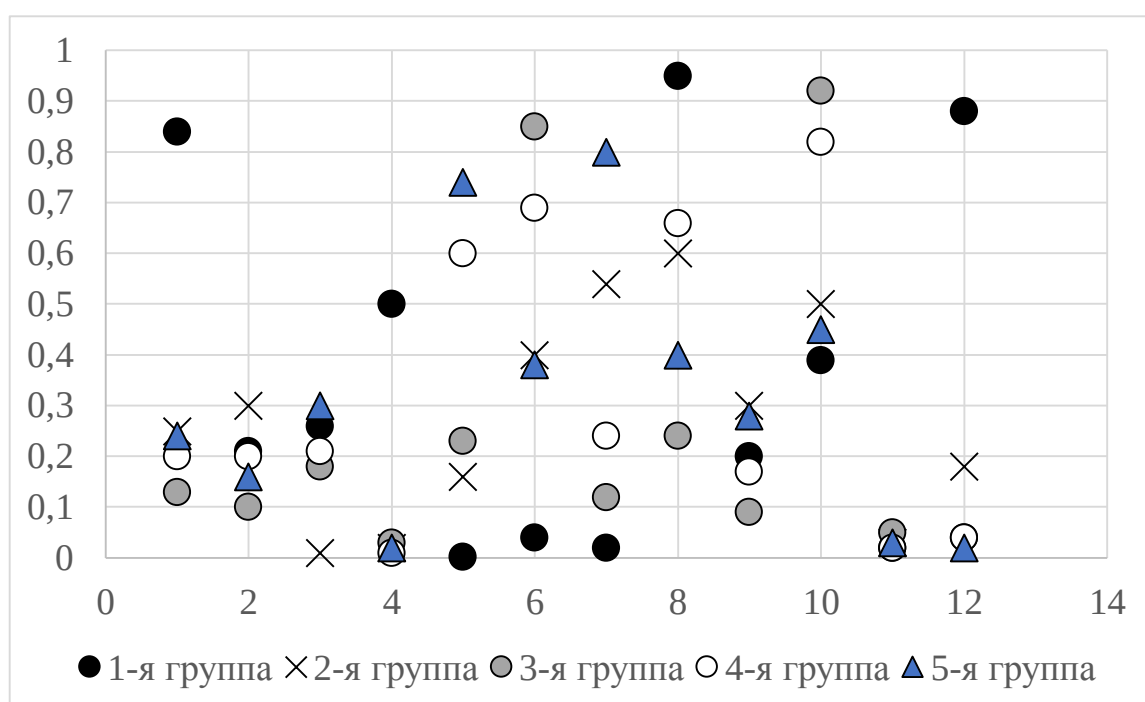


Рис. 5.1. Достоверность влияния (р D) отдельных факторов на эффективность лечения резистентного ЯК.

Ось у – значения достоверности р, $p \leq 0,05$ – достоверность влияния.

Примечание. 1 - возраст, 2 - пол, 3 - частота обострений ЯК 5 и более в год, 4 – длительность ЯК более 5 лет, 5 – уровень секреторного муцина 5 типа, 6 – эндоскопические признаки малигнизации, 6 – гистологические признаки малигнизации, 7 – уровень ЦИК, 8 – поражение суставов, 9 – поражение глаз, 10 – поражение кожи, 11 – коагулопатия, 12 – персистенция вирусной инфекции.

Как оказалось, на эффективность лечебных мероприятий у представителей 1-ой группы оказывали достоверное влияние уровень секреторного муцина 5-го типа, наличие эндоскопических и гистологических признаков малигнизации; у больных 2- частота обострения ЯК более 5 раз в год, у больных 3-ей группы – частота обострений 5 и более за год и наличие коагулопатии, у представителей 4-ой группы – длительность ЯК более 5 лет, коагулопатия и персистенция вирусной инфекции, у лиц 5-ой группы – длительность ЯК более 5 лет, коагулопатия и персистенция вирусной инфекции.

На рис. 5.2 представлены результаты анализа влияния на эффективность лечения отдельных классов лекарственных средств, которые применялись для лечения резистентного ЯК.

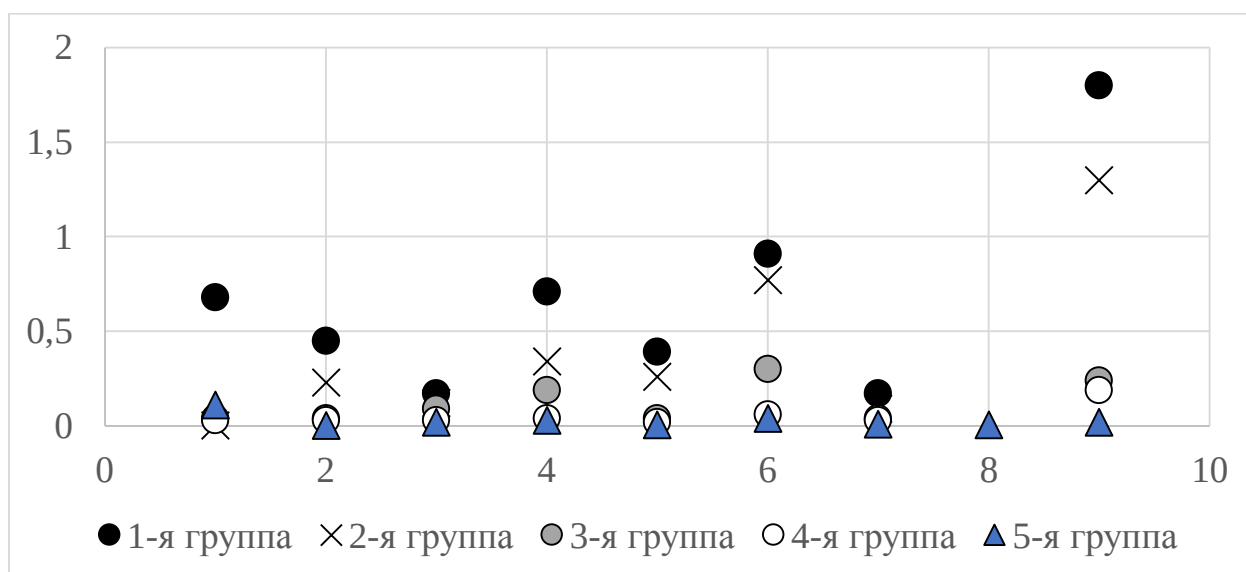


Рис. 5.2. Достоверность влияния (р D) на эффективность лечения больных резистентным ЯК отдельных групп лекарственных/нелекарственных средств.

Примечание. 1 – системные ГКГ, 2 – локальные ГКГ, 3 – системные производные 5 аминосаллициловой кислоты, 4 - локальные производные 5 аминосаллициловой кислоты, 5 – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, 6 - иммунодепрессанты, 7 – противовирусные средства, 8 – ректальное озонирование толстой кишки, 9 - ИНБГТ.

Как оказалось, в 1-ой и 2-ой группах не установлены классы лекарственных средств, оказывающие достоверное (доказанное) влияние на эффективность лечебных мероприятий. 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 аминosalлициловой 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 аминosalлициловой кислоты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, иммунодепрессанты, противовирусные препараты, кишечное озонирование и сеансы ИНБГТ.

Достоверность влияния некоторых стартовых лабораторных показателей на эффективность лечения представлена на рис. 5.3.

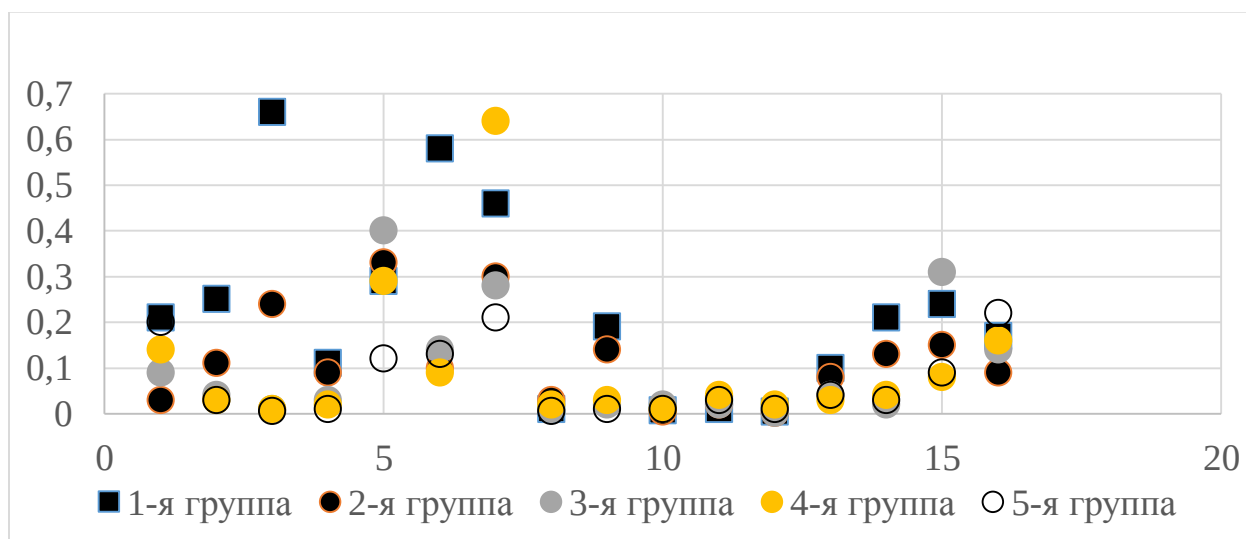


Рис. 5.3. Достоверность влияния ($p < 0.05$) некоторых стартовых лабораторных показателей на эффективность лечения больных резистентным ЯК.

Примечание. 1 – лейкоциты периферической крови, 2 – СРБ, 3 – ТФН-альфа, 4 – ФК, 5 – НСТ, 6 – CD3+, 7 – ЦИК, 8 - ТХА2, 9 – NO, 10 – вязкость крови, 11 – Ф, 12 – Тр, 13 – размер эритроцита, 14 – ФРФО, 15 – ОХ, 16 - МК.

Как следует из рисунка, у представителей 1-ой группы на эффективность лечения влияли вязкость крови, концентрация фибриногена крови. Во 2-ой группе таковыми являлись уровень лейкоцитов в периферической крови, в 3-ей – СРБ, туморнекротический фактор, ФК, в 4-ой группе – СРБ, туморнекротический фактор, ФК, тромбоксан А2, оксид азота, в 5-ой группе – ФК, НСТ, ТхА2, оксид азота, вязкость крови, Ф, Тр, ФРФО.

5.2. Причины резистентности у больных язвенным колитом

Для упрощения понимания неэффективности терапии ЯК мы разделили потенциальные причины резистентности на медикаментозные и немедикаментозные, которые и разместили в разных таблицах. В таблице 5.1 представлены потенциальные причины формирования немедикаментозной резистентности. 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 [221].

Второй по частоте явилась оппортунистическая инфекция, которая достаточно часто была представлена микст-инфекций. Основными возбудителями, обеспечивающими неэффективность терапии, явились вирус простого герпеса, клостридиальная инфекция, реже – ЦМВ и инфекция Эпштейн-Барр [323]. Мы считаем, что инфицирование пациентов происходило вторично, на фоне исходной иммунодепрессии, индуцированной ЯК или иммунодепрессией, вызванной базисными классами лекарственных средств. Менее вероятен механизм активации эндогенной бессимптомной инфекции [304]. Третьей по частоте причиной явилась значительная распространенность язвенно-некротического процесса.

Таблица 5.1

Причины немедикаментозной резистентности у больных ЯК

Причины	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Вторичная коагулопатия (тромбозы или синдром ДВС)	18(41,9%)	15(34,1%) ¹	13(28,9%) ²	13(28,9%) ³	12(28,6%) ⁴⁷
Тяжелые метаболические нарушения	13(30,2%)	7(15,9%) ¹	4(8,9%) ²⁵	4(8,9%) ³⁶	4(9,5%) ⁴⁷
Наследственная отягощенность по раку толстого кишечника	3(6,9%)	2(4,5%)	2(4,4%)	2(4,4%)	3(7,1%)
Значительная распространенность поражения кишечника	7(16,3%)	7(15,9%)	8(17,8%)	7(15,6%)	6(14,3%)
Длительность колита более 5 лет	4(9,3%)	5(11,4%)	5(11,1%)	5(11,1%)	4(9,5%)
Оппортунистическая инфекция:					
- ЦМВ	9(20,9%)	6(13,6%) ¹	5(11,1%) ²	5(11,1%) ³	4(9,5%) ⁴
- Эпштейн-Барр инфекция	8(18,6%)	5(11,4%) ¹	6(13,3%)	5(11,1%) ³	5(11,9%) ⁴
- герпетическая инфекция	18(41,8%)	19(43,2%)	20(44,4%)	18(40,0%)	18(42,9%)
- Clostridium difficile	9(20,9%)	4(9,1%) ¹	3(6,7%) ²	4(8,9%) ³	3(7,1%) ⁴
Микст возбудителей	15(34,9%)	6(13,6%) ¹	5(11,1%) ²	5(11,1%) ³	5(11,9%) ⁴

Примечание. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически достоверны.

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют всегда повышенный риск присоединения/активации оппортунистической инфекции. Особенно он высок в случае одновременного назначения нескольких иммуносупрессоров

[238]. Возбудители ЦМВ, вирус Эпштейна –Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* рассматриваются в качестве потенциальных причин формирования резистентности у больных ЯК [187; 298]. Одним из важнейших возбудителей, способных вызывать вторичную стероидную резистентность, является именно ЦМВ. Большинство случаев первичного инфицирования этим возбудителем протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, при этом следует отметить широкую распространенность ЦМВ по всему миру (до 30-100% инфицированных в зависимости от региона и популяции). Активная ЦМВ-инфекция нередко протекает в форме цитомегаловирусного мононуклеоза, однако может поражать любой орган [323]. После первичного заражения ЦМВ может сохраняться в тканях (в том числе в слизистой оболочке кишечника) в латентном состоянии. Применение иммуносупрессивной терапии и само наличие ЯК могут быть факторами риска активации ЦМВ инфекции с манифестацией в виде клинически значимого ЦМВ колита [304]. ЦМВ выявляется в 10–43% случаев, а при рефрактерном к ГКГ – в 20–67%. Определение ЦМВ не считается обязательным в случае первичного диагноза ЯК перед началом иммуносупрессивной терапии и должно проводиться только в случае рефрактерности к системным ГКГ [141]. Другие возбудители семейства *Herpesviridae* (вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса) Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистических инфекций не рассматривает в качестве фактора резистентности к ГКГ, тем не менее, они могут служить причиной снижения ответа на базисную терапию и отсутствия ремиссии ЯК [155]. *C. difficile* – грамотрицательная спорообразующая бактерия, клиническая значимость которой варьирует от бессимптомного носительства до развития фульминантного колита. Патогенность возбудителя определяется продукцией токсинов А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). Известно, что инфекция *C. difficile* выявляется почти у 5% больных с ЯК. ЯК и болезнь Крона рассматриваются в качестве независимых факторов риска

развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний [292]. Помимо этого, активация возбудителя (споры которого в норме транзитом проходят через пищеварительный тракт) может отмечаться в случае назначения таких препаратов как антибиотики, иммуносупрессоры, ГКГ. Европейские эксперты рекомендуют проводить обследование для исключения инфекции, вызванной *C. difficile*, при каждом эпизоде обострения ЯК, а также в отсутствие ответа на базисную терапию. В качестве методов диагностики предлагается использовать иммуноферментный анализ или (как более чувствительный и специфичный метод) полимеразную цепную реакцию кала для определения токсинов А и В *C. difficile*.

Одним из возбудителей, индуцирующих развитие резистентности, является туберкулез (в том числе внелегочный), особенно на фоне терапии иммуносупрессорами и антагонистами фактора некроза опухоли альфа [340; 343; 350]. При этом клиническая картина может напоминать обострение ЯК, но терапия ГКГ практически всегда оказывается мало-/неэффективной. В качестве еще одной причины неэффективности ГКГ следует выделить развитие хирургических осложнений ЯК – токсической дилатации (токсический мегаколон) и перфорации толстой кишки, формирование свищей, стриктур, абсцессов, инфильтратов.

При анализе причин медикаментозной резистентности оказалось, что большую часть составили пациенты с вторичной стероидной устойчивостью, частота которой превысила 30% (табл. 5.2). Первичная резистентность встречалась по нашему пониманию редко (не более 11%). С аналогичной частотой мы установили резистентность к препаратам 5-аминосалициловой кислоты, которые назначали в оральной форме и/или в виде локальных форм (пасты, клизмы, гели) для ректального введения.

Таблица 5.2

**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-аминосалициловой кислоты	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%)

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-аминосалициловой кислоты. Вполне возможно, что именно по этой причине инфликсимаб и его производные, а также иммунодепрессанты, относились к категории с низкой встречаемостью резистентности (не более 9,0%). По нашим данным, суммарная частота медикаментозной резистентности была ограничена 73%.

Диагноз «гормонорезистентный язвенный колит» устанавливается в отсутствие ответа на терапию системными ГКГ в следующих случаях: при сохранении симптомов активности заболевания несмотря на применение преднизолона внутрь в дозе до 0,75 мг/кг/сут в течение 4 недель, или в отсутствие ответа на терапию ГКГ, которые вводят внутривенно в течение 4–

7 суток [135; 155; 244; 336]. Частота гормонорезистентного язвенного колита колеблется от 9 до 16%.

В литературе рассматриваются несколько групп факторов, имеющих, по нашему мнению, основное значение в формировании рефрактерности к ГКГ [41; 44; 61].

На первое место следует поставить первичную гормональную резистентность. В ее основе могут лежать некие изменения (прежде всего генетически обусловленные) в организме пациента, которые снижают или же сводят к минимуму эффективность стероидных гормонов. Показана роль полиморфных вариантов гена множественной лекарственной резистентности, изменяющих активность «лекарственной помпы», расположенной в клеточной мембране и участвующей в транспортировке и выведении лекарств (в том числе ГКГ) из клетки. Вторичная гормональная резистентность может быть многофакторной, поэтому без должного внимания к ее причинам применение даже самых современных средств терапии не всегда оказывается эффективным. Одной из причин ее развития является назначение низких доз ГКГ, недостаточных для подавления воспаления при высокой активности язвенного колита. European Crohn's and Colitis Organisation рекомендует использовать в виде стартовой дозы ГКГ 0,75–1 мг/кг/сутки [248]. При этом указывается, что рекомендуемые дозы стероидов не базируются на результатах рандомизированных клинических испытаний. Отдельно стоит отметить проблему эквивалентности доз пероральных и внутривенных форм ГКГ. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона предлагают при тяжелой атаке заболевания применять высокие дозы преднизолона – 2 мг/кг/сутки, сохраняя при среднетяжелой атаке дозу в 1 мг/кг/сутки. Полагают, что именно изначально низкая доза внутривенных ГКГ при тяжелых атаках ЯК стала причиной высокой потребности в колэктомии (30% и более) в Европе и Северной Америке [268; 278].

5.3. Причины смерти, выживаемость, частота достижения клинико-эндоскопической ремиссии и эффективность лечения больных осложненным и резистентным язвенным колитом

Причины смерти больных представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Причины смерти больных

Причины	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Соотношение количества больных на 1-м и 4-м этапах исследования	43/8	44/24	45/31	45/35	42/35
% умерших	81,4	45,5 ¹⁾	31,1 ^{2) 5)}	22,2 ^{3) 6)}	16,7 ^{4) 7)}
Причины смерти					
Раковая диссеминация	25(58,1%)	-	-	-	-
Интра- и послеоперационные осложнения	6(13,9%)	8(18,2%) ¹⁾	-	-	-
Кровотечение	1(2,3%)	-	2(4,4%)	2(4,4%)	-
Рецидив рака кишечника или «новая малигнизация» в ходе наблюдения	3(6,9%)	5(11,4%) ¹⁾	4(8,9%)	4(8,9%)	2(4,8%)
Амилоидоз кишечника	-	2(4,5%)	1(2,2%)	-	-
Перфорация кишечника/перитонит	-	1(2,3%)	1(2,2%)	2(8,9%)	1(2,4%)
Фульминантная форма	-	1(2,3%)	1(2,2%)	-	-
Пневмония	-	-	2(4,4%)	-	-
Инфаркт миокарда/инсульт	-	-	2(4,4%)	2(4,4%)	2(4,8%)
Другие причины	-	-	1(2,2%)	-	2(4,8%)

Примечания:

1. В таблице представлен % к исходному числу больных в каждой из групп наблюдения;
 2. ¹⁾ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ²⁾ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ³⁾ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁴⁾ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически достоверны; ⁵⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ⁶⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁷⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически достоверны.

Абсолютное и относительное количество выживших в группах наблюдения имели высоко достоверные различия. Если крайне низкая 5-ти летняя выживаемость в группе 1 (18,6%) объясняется как большим объемом оперативного пособия, ранним 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 (табл. 5.4). 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. Однако выживаемость является не единственным показателем успешности лечения. В связи с чем, мы оценили частоту достижения полной клинической и эндоскопической ремиссии. Оказалось, что в группе 1 она составила 25,0%, в группе 2 – 41,7%, а в терапевтических группах увеличивалась пропорционально присоединению локальных или системных реабилитационных мероприятий, таким образом достигнув максимума в группе 5.

При анализе частоты выживших больных через 5 лет наблюдения оказалось, что в 1-ой группе таковой составил 18,6%. При этом частота критерия «ухудшение» и «без перемен» была одинаковой (по 25,0%).

Таблица 5.4

Процент выживших в течение 5-ти летнего периода наблюдения, частота достижения полной клинико-эндоскопической ремиссии и эффективность лечения больных 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 клинико-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)}
Значительно е 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.

Во 2-ой группе частота выживших составила 54,1%. При этом частота критерия «ухудшение» и «без перемен» оказалась одинаковой (по 37,5% каждый). В отличие от предыдущей 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 нее, 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».

Таким образом, 5-ти летняя выживаемость больных ЯК с признаками кишечной малигнизации была самой низкой среди всех групп (18,6%). Выживаемость больных «хирургической группы» (2-я группа) составила 54,1%, что в 4 раза больше, чем в группе «малигнизирующего» варианта ЯК. Выживаемость больных «терапевтических» групп (3-5 группы) была выше и составила 68,9; 80,0 и 90,4% соответственно. Рост выживаемости в группах 3-5 происходил пропорционально увеличению числа компонентов адъювантного лечения (озонотерапия и ИНБГТ).

Таблица 5.5 содержит информацию о частоте развития побочных/нежелательных эффектов лечения. Как оказалось, иммунодепрессанты являлись одной из причин развития лейко- и/или тромбоцитопении.

Таблица 5.5

Побочные эффекты терапии у больных резистентным ЯК, абс. (%)

Эффекты	Препарат	Группы больных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Лейкопения	Циклофосфан	-	4(9,3)	2(4,4) ¹⁾	1(2,2) ³⁾	1(2,4) ⁴⁾
Тромбоцитопения	Циклофосфан	-	3(6,9)	1(2,2) ¹⁾	-	-
Транзиторная тахикардия	ИНБГТ	-	-	-	-	5(11,9)
Локальная инфекция (кожная, респираторная)	Инфликсимаб	-	5(11,6)	3(6,7) ¹⁾	2(4,4) ³⁾	-
Нарушения ритма	Инфликсимаб	-	5(11,6)	3(6,7) ¹⁾	2(4,4) ³⁾	-
Стоматит	Месалазин	-	3(6,9)	3(6,7)	2(4,4)	1(2,4) ⁴⁾⁶⁾
Диспепсия	Системные ГКГ	-	4(9,4)	5(11,1)	4(8,8)	-
Всего		-	24(54,5)	17(37,8) ¹⁾	11(24,4) ³⁾⁵⁾	7(16,7) ⁴⁾⁶⁾⁷⁾

Примечания:

1. В таблице представлен % к исходному числу больных в каждой из групп наблюдения;
 2. ¹⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ³⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁴⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически достоверны; ⁵⁾ – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 4-ой группах статистически достоверны; ⁶⁾ – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 5-ой группах статистически достоверны; ⁷⁾ – различия между аналогичными показателями в 4-ой и 5-ой группах статистически достоверны.

Если во 2-ой и 3-ей группах частота данных осложнений составила во 2-ой группе 9,3 и 6,9% соответственно, то в 3-ей 4,4 и 2,2%, а в 4-ой и 5-ой – 2,2 и 0, и 2,4 и 0%. Полученные данные свидетельствуют не только о более тяжелом течении ЯК именно во 2-ой группе, но и о более низких дозах и кратности введения (циклофосфан) у представителей 4-ой и 5-ой групп. Это в свою очередь свидетельствует о том, что включение локальной озонотерапии и ИНБГТ на реабилитационных этапах лечения позволило снизить дозу и

кратность введения иммунодепрессантов, что является позитивным моментом, свидетельствующем о более продолжительном ремиссионном периоде в группах 4 и 5. Транзиторная тахикардия имела место только в 5-ой группе наблюдения (11,9%), что является отражением компенсаторной реакции кардиогемодинамики на состояние гипоксии. Тахикардия, как ответная реакция на гипоксию в 5-ой группе больных была временной, развивалась в первые 3-5 сеансов ИНБГТ и самопроизвольно исчезала после развития устойчивой адаптации к гипоксии приблизительно к середине проведения курса.

В группе 3 частота локальной инфекции равнялась 11,6%, в 4-ой – 6,7%, в 4-ой – 4,4%, в 5-ой - 0%. Такая динамика является отражением как наступления более ранней ремиссии, так и более быстрого снижения стартовой дозы инфликсимаба до поддерживающей. Такие результаты, по нашему мнению, были достигнуты за счет включения в комплексную лечебную программу локальной озонотерапии и гипокситерапии, как средств, позволяющих продлить (удлинить) период ремиссии и снизить активность язвенно-некротического процесса при активации ЯК.

Нарушения сердечного ритма в группах наблюдения имели различную частоту, от 11,6% в группе 2 до 0 в группе 5. По нашему мнению, это связано с активностью ЯК и способности локальной озонотерапии и ИНБГТ пролонгировать ремиссионный период.

Диспепсический синдром был преимущественно обусловлен негативным воздействием либо системных ГКГ, либо высоких дозировок производных 5 аминосаллициловой кислоты на слизистую оболочку желудка. Снижение частоты диспепсии на фоне подключения в комплексную терапию вначале озона (8,8%), а затем гипокситерапии (0%), по нашему мнению, позволило перевести пациентов на более низкие дозы препаратов либо использовать интермиттирующий режим их приема. По результатам нежелательных явлений в группе 3 по сравнению с группой 2 было на 16,7% меньше побочных явлений, а в группе 4 по сравнению с группой 3 – на

13,4%, а в группе 5 по сравнению с группой 4 – на 7,5%. Таким образом, последовательное включение в лечебную лечебно-профилактическую программу озонотерапии и гипокситерапии, как компонентов комплексного лечения, способствовало поэтапному снижению частоту нежелательных эффектов базисной терапии как за счет снижения дозировок/кратности/изменения способа введения, так и за счет наступления ремиссионного периода.

Шкала оценивания тяжести течения язвенного колита по результатам 5-ти летнего наблюдения представлена в таблице 5.6. Как следует из нее, частота стула в группах наблюдения при исходном оценивании колебалась от 9,5 до 10,2 раз за сутки. В первых двух группах достоверной динамики этого показателя за 5 лет не отмечено. Имела место лишь тенденция уменьшения, более интенсивная во 2-ой группе, что, по-видимому, ассоциировалось с менее тяжелым (не онкологическим) прогнозом. С 3-ей по 5-ю группы наблюдения в динамике отмечено устойчивое снижение частоты данного показателя, причем разница между 3-ей и 5-ой группами на 2-м этапе были высоко достоверными в сторону 2,7 кратного снижения частоты стула. Аналогичная закономерность касалась и объема каловых масс. Частота сердечных сокращений (ЧСС) была выбрана в качестве маркера эффективности лечения по нескольким причинам. Во-первых, как косвенное отображение тяжести анемии и выраженности компенсаторной тахикардии. Во-вторых, как отражение тяжести иммуно-воспалительного синдрома и напряженности различных систем, обеспечивающих стабильность гомеостаза. ЧСС в 1-ой группе была выше, что обусловлено как тяжестью заболевания, именно в этой группе больных, так и большим объемом оперативного вмешательства, и в целом наиболее негативным прогнозом. Во 2-ой группе, с близким по объёму, оперативным вмешательством, но без раковой трансформации, величина данного показателя была меньше на 2-м этапе.

Таблица 5.6

Шкала оценки тяжести резистентного язвенного колита по результатам 5-ти летнего наблюдения

Критерии эффективности	Этапы лечения	Группы больных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Частота стула (в сутки)	I	10,2±1,0	9,5±1,2	9,8±0,9	9,5±0,8	9,9±1,1
	IV	11,0±0,5	8,8±0,9 ¹	6,1±1,4 ²⁵⁹	3,5±1,7 ³⁶⁸⁹	2,1±0,6 ⁴⁷⁹
Объем каловых масс (мл/сутки)	I	750,2±2,2	650,1±0,6	584,1±0,7	511,9±1,1	450,6±0,2
	IV	741,2±1,3 ⁹	601,2±1,9 ¹⁹	520,4±2,0 ²⁵⁹	430,3±1,7 ³⁶⁸⁹	405,1±0,8 ⁴⁷⁹
ЧСС за 1 минуту	I	110,3±1,5	95,2±2,0	80,5±1,8	95,1±1,1	78,2±0,9
	IV	105,6±2,4	85,1±2,2 ¹⁹	77,4±3,7 ²⁵⁹	70,1±0,5 ³⁶⁸⁹	69,5±2,9 ⁴⁷⁹
Температура тела (°C)	I	37,3±0,9	37,1±0,2	37,0±0,3	36,5±0,8	36,6±0,5
	IV	37,4±0,7	37,0±0,9	36,8±0,8	36,4±0,4	36,5±0,4
Боли в животе (%)	I	38(88,4%)	30(68,2%)	29(64,4%)	28(62,2%)	29(69,0%)
	IV	41(95,3%) ⁹	25(56,8%) ¹⁹	21(46,7%) ²⁵⁹	17(37,8%) ³⁶⁸⁹	11(26,2%) ⁴⁷⁹
Гемоглобин (г/л)	I	90,6±0,6	90,5±0,2	89,9±0,7	90,6±0,3	90,1±0,5
	IV	81,1±0,4 ⁹	90,2±0,1 ¹	106,5±0,4 ²⁵⁹	115,9±0,4 ³⁶⁸⁹	120,4±0,9 ⁴⁷⁹
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	I	13,5±1,5	13,0±1,2	12,9±2,0	13,3±1,4	12,8±1,8
	IV	16,4±1,8 ⁹	12,9±1,9 ¹	10,2±2,1 ²	9,1±0,6 ³⁶⁹	6,5±1,3 ⁴⁷⁹
Альбумин (г/л)	I	32,3±0,6	33,6±1,8	33,0±0,9	33,8±1,3	32,1±1,6
	IV	33,8±1,1	36,9±1,2 ¹⁹	39,9±0,8 ²⁵⁹	44,1±1,4 ³⁶⁸⁹	45,8±1,1 ⁴⁷⁹
Дефицит массы тела, кг	I	9,2±0,2	8,9±1,0	8,8±0,3	8,9±0,4	9,1±1,7
	IV	17,5±0,4 ⁹	7,4±1,3 ¹⁹	6,2±0,9 ²⁵⁹	5,0±0,5 ³⁶⁸⁹	3,5±0,8 ⁴⁷⁹
Диаметр сохранной ободочной кишки по данным Р-графии (см)	I	7,2±0,1	7,0±0,5	7,1±0,4	6,9±0,7	7,3±1,1
	IV	7,8±0,3	6,0±0,9 ¹	5,1±0,9 ²⁵⁹	4,4±0,3 ³⁶⁸⁹	4,3±0,9 ⁴⁷

Примечания:

1. В таблице указано общее количество больных в каждой из групп на момент включения их в исследование.
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 во 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; ⁸ - различия между аналогичными показателями в 4-ой и 5-ой группах статистически значимы; ⁹ - различия между аналогичными показателями на этапах лечения статистически значимы.

Группы 4 и 5 практически идентичны по величине ЧСС после лечения. Болевой синдром в 1-ой группе имел тенденцию к нарастанию, что обусловлено тяжестью течения язвенного и неопластического процессов. Во 2-ой группе имела место тенденция к росту данного показателя, в то время как в 3-5 группах статистически значимое снижение. Минимальная величина болевого синдрома (26,2%) имела место в 5-ой группе наблюдения, что практически в 3 раза меньше, чем в 1-ой группе и в 2 раза меньше, чем во 2-ой. Уровень гемоглобина является суммарным отображением активности воспалительного, интоксикационного и неопластического процессов.

Исходя из этого, понижение гемоглобина в 1-ой группе свидетельствует о нарастании не только активности язвенно-некротического процесса, но и превалирование неопластической интоксикации. Во 2-ой группе динамики его уровня не было вообще. В группах 3-5 прослеживалась позитивная динамика, во всех случаях статистически значимая, но только в 5-ой группе уровень гемоглобина достиг нижней границы нормы для мужчин 120 г/л.

Исходные результаты исследования уровня лейкоцитов крови показали наличие умеренного лейкоцитоза, который является отображением, как воспаления и некроза, так и реакции лейкоцитарного ростка крови на неопластический процесс. В первых двух группах значимая динамика отсутствовала. Только в 3-ей группе была устойчивая тенденция снижения, перешедшая в значимую регрессию лейкоцитоза до нормы в 4-5 группах. Уровень альбумина является отображением не только регенераторной функции печени, но и косвенно отображает потери белка с каловыми массами (диарея, полифекалия, мальабсорбция). К тому же учитывая, большие объемы резекции кишечника, в хирургических группах наблюдения, по-видимому, имел место и синдром «короткой кишки» с явлениями нарушения процессов тонкокишечного пищеварения/всасывания. Прирост величины альбуминемии наблюдался только в нехирургических группах больных, что более интенсивно наблюдалось в 4-ой и 5-ой группах. Обратно

пропорционально динамике альбуминемии, наблюдались изменения дефицита массы тела. Изначально расширенные размеры толстого кишечника по данным рентгенографии, начиная с группы 3 по 5-ю постепенно уменьшились, причем это происходило пропорционально снижению активности и выраженности проктита, в основном за счет выраженности отека, распространенности и глубины язвенного процесса и наличия гноя. Сосудистый рисунок по данным эндоскопического исследования толстой кишки является результирующим отображением не только активности воспаления, отека и некроза, но и атрофических процессов с нарушенной микроциркуляцией. У 65,1% больных 1-ой группы на 2-м этапе имели место именно такие процессы, несколько меньше (40,9%) – во 2-ой группе. В группах 3-5 частота этого признака была вдвое меньше, чем в группе 2 и в 2,5 раза, чем в группе 1.

Таким образом, в клинической картине резистентного язвенного колита на протяжении 5-ти летнего периода наблюдения преобладали: болевые и кишечные (боль в животе, частый жидкий стул, полифекалия, явления локального воспаления, отека, язвенно-некротические изменения, атрофия слизистой оболочки толстого кишечника), общевоспалительные (субфебрильная температура и умеренный лейкоцитоз), интоксикационные (тахикардальный синдром), трофические (анемия и дефицит массы тела) проявления. Хирургическое лечение (1-я и 2-я группы наблюдения) не оказывало влияния на течение кишечного синдрома, но усугубляло болевой, анемический, трофический, локально воспалительный и атрофический синдромы, что в большей степени характерно для представителей 1-ой группы. Существенное отличие «терапевтических» групп больных (3-ей, 4-ой и 5-ой) от «хирургических» (1-ой и 2-ой) заключается в менее тяжелых изменениях общего и локального воспалительного, интоксикационного, кишечного и абдоминального синдромов. Максимальная результативность лечения получена у больных 5-ой группы на фоне системного и локального лечения с ИНБГТ, что продемонстрировано более активным, чем у

представителей 2-4 групп, подавлением проявлений кишечного, общего воспалительного, локального воспалительного, интоксикационного и трофического синдромов. Включение в комплексную лечебную программу методов гипоксического лечения патогенетически оправдано вместе с комплексной базисной противоязвенной и озонотерапией с целью усиления/потенцирования противовоспалительной активности основного лечения, уменьшения проявлений абдоминального, энтерального, анемического и трофического синдромов.

5.4. Влияние разных режимов лечения на параметры качества жизни у больных осложненным и резистентным язвенным колитом

Проведен анализ показателей, характеризующих качество жизни на финальном 4-м этапе наблюдения (рис. 5.4). 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.

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.

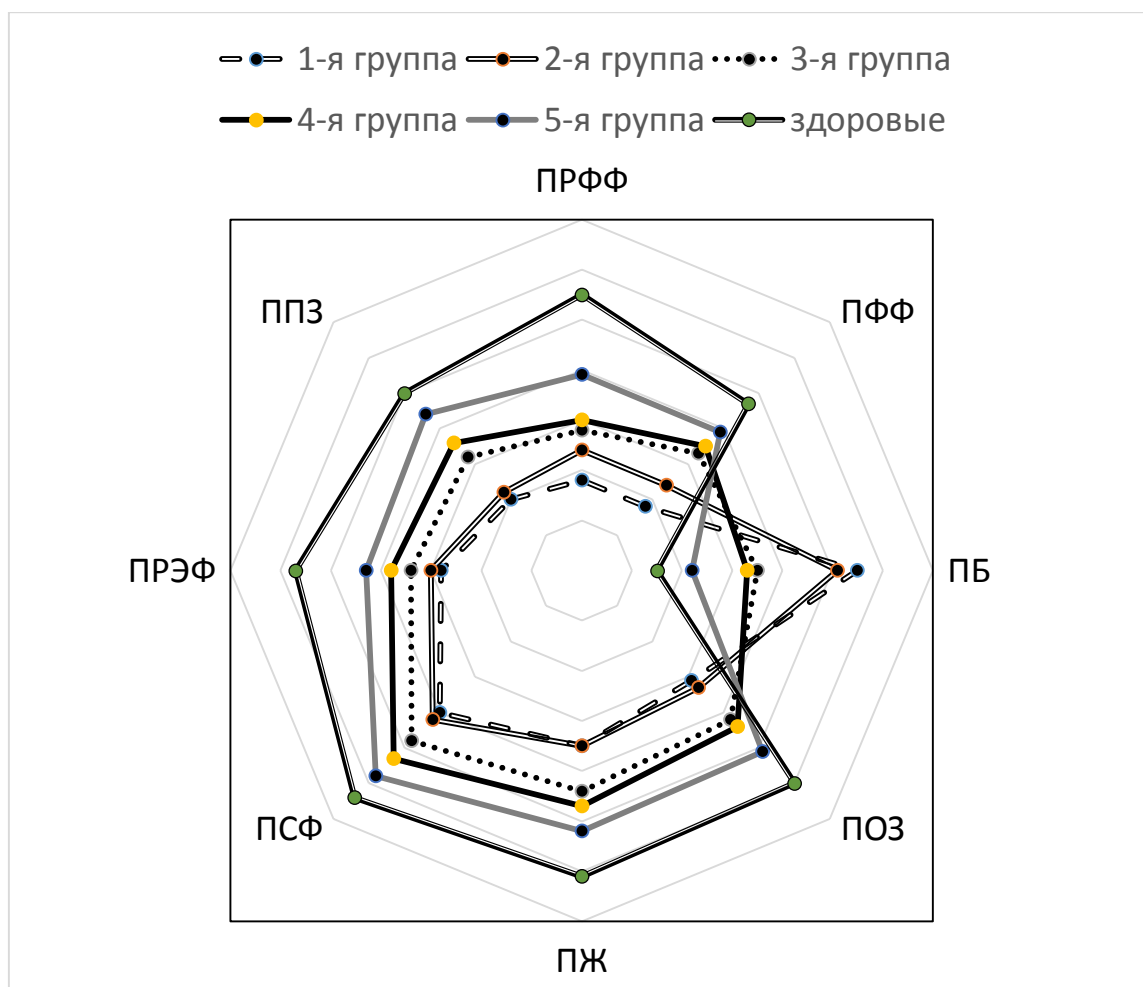


Рис 5.4. Показатели качества у больных резистентным ЯК и здоровых (шкала SF-36).

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.

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 (ПБ) 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 (ПЖ) имел очень близкие значения к показателю ПОЗ и аналогичные изменения в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения/реабилитации. ПСФ – показатель социального функционирования изменялся пропорционально «физическим» показателям здоровья, а его величина в 1-2 группах была ниже контроля на 50%. ПРЭФ – 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. ППЗ – показатель психологического здоровья в «хирургических» группах больных был самым низким, медленно увеличиваясь пропорционально увеличению числа компонентов терапевтического в т.ч. немедикаментозного лечения (1>2>3>4>5).

Таким образом, все параметры общего опросника SF-36 у представителей «хирургических» групп больных (1 и 2 группа) продемонстрировали наихудшие результаты как физического (ПБ, ПРФФ, ПФФ), так и психологического/социального характера (ПСФ, ППЗ), что обусловлено большим объемом операции, особенностями ее техники, высокой частотой стомирования, послеоперационными осложнениями, тяжестью течения послеоперационного и реабилитационного периодов. Наиболее значимые параметры физического и психологического функционирования получены у больных «нехирургических» (3-5) групп наблюдения. 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). Стандартная общепринятая лечебная программа у представителей 3-ей группы занимает промежуточное положение по величине баллов для большинства параметров качества жизни.

5.5. Динамика и прогностическая роль секреторного муцина 5 типа у больных осложненным и резистентным язвенным колитом

Защитная функция слизистого барьера толстого кишечника определяется балансом клеточного и гуморального иммунитета, оптимальным соотношением облигатной и факультативной флоры, количеством и свойствами толстокишечной слизи. Уровень экспрессии и степень гликозилирования муцинов характеризуют состоятельность протективной функции муцинов. Эпителиальные муцины - это большая группа секретируемых и трансмембранных гликопротеинов [138; 230]. Они активно экспрессируются эпителием желудочно-кишечного тракта и формируют высокомолекулярный вязкоэластический слой, являющийся протективным барьером между поверхностью слизистой оболочки и полостным содержимым желудочно-кишечного тракта, представляющий собой питательную среду для жизнедеятельности комменсальных бактерий кишечника [242]. Изменения вязко-эластических свойств слизи формируются при взаимодействии муцинов с микроорганизмами, электролитами, белками и пищевыми компонентами. В условиях развития воспалительного процесса муцины претерпевают характерные преобразования: сульфатирование снижается, а сиамирование увеличивается, что отражает снижение резистентности муцина к бактериальному разрушению и способствует повышению проницаемости слизистого барьера кишечника [284].

В тонком кишечнике, слепой кишке и проксимальных и дистальных отделах толстого кишечника преимущественно экспрессируются MUC2,

MUC4, MUC3 и MUC17. Изменения слизистого барьера кишечника при неспецифическом язвенном колите могут характеризоваться изменением экспрессии муцинов и трефоиловых пептидов и приводить к снижению защитных свойств мукозного слоя слизистой оболочки кишечника, что стимулирует клетки иммунной системы, способствует поддержанию воспаления в толстом кишечнике при ЯК [154].

Как показали результаты изучения секреторного муцина 5-го типа, у представителей 1-ой группы исходная концентрация вещества оказалась двукратно выше уровня здоровых (табл. 5.7). В последующем концентрация увеличилась еще больше. На этапе 3 отмечена депрессия уровня, сменившаяся новым ростом на 4-м этапе наблюдения. По всей вероятности, такая волнообразная динамика обусловлена разным этапом лечения таких пациентов, а именно, исходный этап был сменен хирургическим, а в последующем этапом химиотерапии, которые по-видимому и привели к довольно интенсивному снижению концентрации. В группах 2-5 исходная концентрация соответствовала уровню здоровых. В группе 2 отмечено вначале увеличение муцина на этапах 1-2, а затем его снижение. В группах 3-5 наблюдалось литическое снижение его концентрации, причем наиболее активное угнетение отмечено в группе 5.

Если исходить из того, что уровень данного секреторного муцина является маркером облигатной раковой трансформации, то можно полагать, что его снижение на фоне лечения свидетельствует о уменьшении вероятности трансформации ЯК в рак. При этом, максимальная депрессия секреции муцина отмечена в группе с озono- и гипокситерапией, что позволяет судить об этих компонентах лечебной программы, как и средствах, снижающих риск малигнизации у язвенных больных в условиях резистентности.

Таблица 5.7

Динамика уровня MUC 5AC, нг/мл у больных резистентным язвенным колитом в процессе проспективного наблюдения и у здоровых

Этапы наблюдения	Группы больных					Здоровые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	415,58±3,24 ¹¹⁾	201,80±3,60 ¹⁾	200,60±3,46 ²⁾	201,50±3,47 ³⁾	201,90±2,15 ⁴⁾	202,75±3,10
II	469,20±3,40 ¹¹⁾¹²⁾	210,88±3,50 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	190,45±2,20 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	186,33±1,20 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	180,25±1,98 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
III	302,41±2,95 ¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	200,19±2,95 ¹⁾¹⁵⁾	182,30±2,91 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁵⁾	180,90±3,55 ³⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	174,41±2,47 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	380,18±3,18 ¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	190,23±3,23 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	180,29±3,15 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	176,74±2,08 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾	161,80±3,02 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание. 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; ¹¹⁾ различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; ¹²⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; ¹³⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁴⁾ различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁵⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; ¹⁶⁾ различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; ¹⁷⁾ различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

Анализ влияния секреторного муцина 5-го типа на некоторые показатели представлен на рис. 5.5.

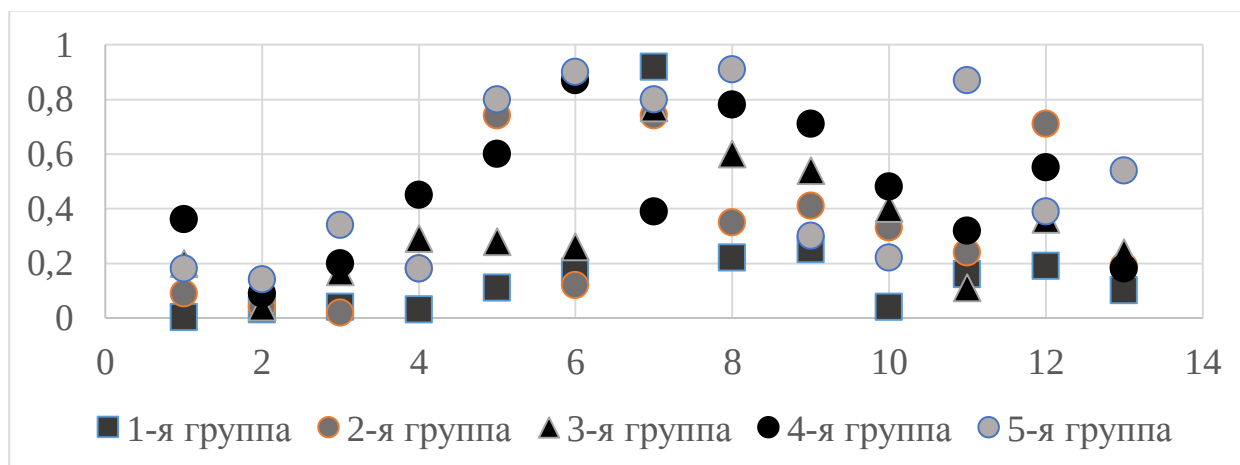


Рис. 5.5. Достоверность влияния (р < 0,05) секреторного муцина 5 типа на некоторые показатели.

Ось у – значения достоверности p , $p \leq 0,05$ – достоверность влияния.

Примечание. 1 – частота и темпы метастазирования рака кишечника, 2 – частота обострений ЯК, 3 – тяжесть обострений ЯК, 4 – длительность обострений ЯК, 5 – выраженность болевого синдрома, 6 – выраженность диарейного синдрома, 7 – частота вовлечения суставов, 8 – длительность ремиссии рака после радикального лечения, 9 – активность системной воспалительной реакции, 10 – уровень тромбоцитов в периферической крови, 11 – состояние микроциркуляции, 12 – уровень фибриногена крови, 13 – частота и массивность кишечных кровотечений.

В 1-ой группе его уровень оказывает достоверное влияние на частоту и темпы метастазирования рака кишечника, частоту обострений ЯК, тяжесть и длительность обострений колита, уровень тромбоцитов и состояние микроциркуляции. Во 2-ой группе концентрация муцина достоверно влияла на частоту обострений ЯК, тяжесть обострений, выраженность синдрома диареи. В группе 3 уровень муцина воздействовал на частоту и тяжесть обострений колита, состояние микроциркуляции. В группах 4 и 5 его концентрация достоверно оказывала влияние на частоту обострений ЯК.

В группе 1 на эффективность лечения достоверно влияли: синдром гипервязкости крови, системного воспаления, лейкопении, тромбоцитоза, дефицит оксида азота, несостоятельности фагоцитоза, опухолевой иммунодепрессии, дефицита фоллатов, нарушения регенерации и гипермуцинемия 5-го типа (табл. 5.8). В этой же группе наблюдения на прогноз оказывали влияние следующие факторы: гипертромбоксанемия, системная воспалительная реакция, незавершенность фагоцитарных реакций, дефицит фолиевой кислоты и гипермуцинемия 5-го типа. В группе 2 на эффективность лечебных мероприятий оказывали воздействие: вязкостные нарушения, дефицит оксида азота, активность воспалительной реакции, лейкопения, тромбоцитоз и гиперагрегация форменных элементов крови (эритроцитов и тромбоцитов), фагоцитарная дисфункция, иммунодепрессия, нарушение клеточной регенерации. В этой же группе на прогноз оказывали влияние такие факторы, как: дефицит оксида азота, активность системного воспаления, лейкопения, тромбоцитоз, макроцитоз, уровень фекального кальпротектина, кишечный дисбиоз, дисфагоцитоз, иммунодепрессия, аутоиммунные реакции, дефицит фоллатов, гипермуцинемия 5-го типа. В группе 3 на эффективность лечебных мероприятий достоверно влияли: гипервязкость, дефицит оксида азота, системное и локальное воспаление, лейкопения, тромбоцитоз, дисфагоцитоз и иммунодепрессия.

На прогноз у представителей этой группы оказывали достоверное воздействие следующие факторы: гипервязкость крови, угнетение синтеза оксида азота, гипертромбоксанемия, локальная и глобальная воспалительная реакция, лейкопения, тромбоцитоз, выраженность кишечного дисбиоза, дисфагоцитоз, иммунодепрессия и аутоиммунизация, гиперагрегация форменных элементов крови, дефицит фоллатов, гипермуцинемия 5-го типа.

**Влияние некоторых факторов на эффективность лечения (верхняя часть
ячеек) и прогноз (нижняя часть ячеек) у резистентных больных ЯК**

Факторы	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Синдром гипервязкости крови	D=8,9, p=0,02 D=2,2, p=0,13	D=5,6, p=0,04 D=0,6, p=0,24	D=6,9, p=0,01 D=7,8, p=0,002	D=7,7, p=0,002 D=6,2, p=0,01	D=0,34, p=0,13 D=4,6, p=0,03
ГипоNO-емия	D=7,7, p=0,03 D=0,28, p=0,79	D=5,3, p=0,01 D=6,8, p=0,007	D=5,6, p=0,01 D=7,7, p=0,001	D=5,4, p=0,01 D=5,5, p=0,01	D=6,6, p=0,002 D=8,2, p=0,0003
Гипертромбоксанемия	D=1,2, p=0,1 D=4,2, p=0,04	D=0,2, p=0,50 D=2,2, p=0,19	D=2,3, p=0,19 D=4,5, p=0,04	D=1,7, p=0,22 D=1,9, p=0,17	D=1,8, p=0,21 D=2,2, p=0,14
Синдром системного воспаления	D=13,2, p=0,0001 D=10,2, p=0,002	D=6,3, p=0,01 D=5,1, p=0,03	D=13,9, p=0,006 D=14,5, p=0,0002	D=11,4, p=0,005 D=12,9, p=0,009	D=5,4, p=0,01 D=4,1, p=0,03
Лейкопения	D=3,6, p=0,04 D=0,2, p=0,93	D=11,2, p=0,005 D=7,1, p=0,01	D=4,2, p=0,04 D=6,7, p=0,02	D=4,0, p=0,03 D=3,3, p=0,05	D=0,9, p=0,36 D=1,1, p=0,24
Тромбоцитоз	D=6,6, p=0,02 D=1,3, p=0,24	D=5,9, p=0,02 D=5,0, p=0,04	D=5,2, p=0,02 D=5,5, p=0,01	D=1,2, p=0,36 D=1,8, p=0,29	D=1,2, p=0,13 D=3,6, p=0,04
Макроцитоз	D=0,7, p=0,41 D=1,9, p=0,20	D=1,3, p=0,38 D=7,1, p=0,01	D=1,3, p=0,18 D=3,3, p=0,04	D=4,4, p=0,03 D=4,9, p=0,02	D=0,2, p=0,85 D=4,3, p=0,03
Уровень фекального кальпротектина	D=0,5, p=0,71 D=1,1, p=0,28	D=0,2, p=0,84 D=7,9, p=0,008	D=4,9, p=0,02 D=5,5, p=0,01	D=5,4, p=0,01 D=4,2, p=0,03	D=4,2, p=0,02 D=4,0, p=0,03
Кишечный дисбиоз	D=0,2, p=0,81 D=0,7, p=0,33	D=0,1, p=0,92 D=5,6, p=0,02	D=1,7, p=0,12 D=3,7, p=0,03	D=0,24, p=0,45 D=1,1, p=0,29	D=0,28, p=0,74 D=0,61, p=0,11
Несостоятельность фагоцитоза	D=15,8, p=0,0002 D=3,9, p=0,04	D=8,4, p=0,006 D=4,3, p=0,03	D=7,7, p=0,001 D=6,1, p=0,02	D=1,5, p=0,36 D=1,9, p=1,21	D=1,3, p=0,32 D=1,8, p=0,10

Иммунодепрессия	D=7,9, p=0,01 D=0,6, p=0,08	D=10,2, p=0,003 D=4,5, p=0,02	D=10,2, p=0,007 D=9,1, p=0,001	D=7,7, p=0,01 D=8,8, p=0,001	D=2,4, p=0,09 D=4,1, p=0,03
Аутоиммунизация	D=2,4, p=0,66 D=1,4, p=0,79	D=0,8, p=0,64 D=7,0, p=0,002	D=3,6, p=0,01 D=3,3, p=0,02	D=3,3, p=0,02 D=2,7, p=0,04	D=6,1, p=0,01 D=5,5, p=0,02
Гиперагрегация	D=0,3, p=0,47 D=1,4, p=0,09	D=4,1, p=0,03 D=0,4, p=0,28	D=5,6, p=0,01 D=6,9, p=0,008	D=7,2, p=0,002 D=5,5, p=0,01	D=3,9, p=0,04 D=4,4, p=0,03
Дефицит фоллатов	D=5,6, p=0,04 D=9,6, p=0,001	D=1,3, p=0,20 D=12,9, p=0,0009	D=3,5, p=0,02 D=3,8, p=0,01	D=3,8, p=0,01 D=4,4, p=0,002	D=0,21, p=0,48 D=5,9, p=0,01
Регенераторная дисфункция	D=8,8, p=0,01 D=3,0, p=0,12	D=8,2, p=0,002 D=2,3, p=0,09	D=0,25, p=0,31 D=2,6, p=0,14	D=1,4, p=0,11 D=4,6, p=0,03	D=7,4, p=0,02 D=8,2, p=0,01
Гипермуцинемия 5-го типа	D=20,2, p=0,0004 D=13,0, p=0,003	D=1,3, p=0,12 D=3,3, p=0,02	D=1,4, p=0,19 D=6,6, p=0,004	D=0,4, p=0,60 D=4,5, p=0,04	D=1,1, p=0,42 D=4,8, p=0,04

В группе 4 на эффективность лечения влияли: вязкостные нарушения крови, угнетение синтеза оксида азота, локальное и системное воспаление, лейкопения, макроцитоз, иммунодепрессия, аутоиммунизация, гиперагрегация форменных элементов крови, дефицит фоллатов. В этой группе следующие факторы оказывали достоверное воздействие на прогноз: гипервязкость крови, дефицит оксида азота, локальное и системное воспаление, макроцитоз, иммунодепрессия, аутоиммунизация, гиперагрегация, дефицит фолиевой кислоты, нарушения регенераторных процессов и гиперпродукция секреторного муцина 5-го типа. В группе 5 на эффективность лечения оказывали достоверное воздействие факторы: дефицит оксида азота, системное и локальное воспаление, аутоиммунизация, гиперагрегация, нарушения регенерации. На прогноз влияли: гипервязкость, дефицит оксида азота, системная и локальная воспалительная реакция,

тромбоцитоз, макроцитоз, иммунодепрессия, аутоиммунизация, гиперагрегация, дефицит фоллатов, дисрегенерация, гиперпродукция секреторного муцина 5-го типа.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным макроскопического исследования больных осложненным и резистентным ЯК изменения в кишке варьируют в зависимости от активности процесса, но обычно ограничены слизистой оболочкой. В остром периоде слизистая оболочка влажная и блестящая, с наличием крови и слизи, с многочисленными точечными кровоизлияниями. Язвы могут быть разных размеров и формы — круглые или более неправильной формы, иногда как географическая карта, обычно мелкие, поверхностные, но могут становиться более протяженными, с подрытыми краями, образуя мосты слизистой оболочки над изъязвленной поверхностью. Множественные сливающиеся изъязвления могут вызывать оголение всей стенки толстой кишки. Со стороны серозы встречается полнокровие, часто большее по протяженности, чем язвы. Последующее заживление язв ведет к образованию приподнятых красноватых сидячих узелков над плоской поверхностью - псевдополипов (они обычно мелкие и множественные, но могут быть и нитевидной формы) или длинных множественных полипов. Псевдополипы часто встречаются в сигмовидной и нисходящей кишке, редко - в прямой, где преобладает повреждение слизистой. В дальнейшем может появиться фиброзированное рубцевание (сужение) и укорочение толстой кишки. При ЯК все многообразие микроскопических изменений, обнаруживаемых при гистологическом изучении препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, при гистохимическом выявлении нейтрального муцина с помощью PAS-реакции, а также при иммуногистохимическом исследовании, можно сгруппировать в 3 категории: изменения, позволяющие обосновать диагноз ЯК; критерии обострения и степени его тяжести; признаки хронического течения процесса. К первой группе изменений относятся классические микроскопические признаки: клеточная инфильтрация собственной пластинки, диффузно, простираясь и в глубокую часть слизистой оболочки.

Иммуногистохимическое исследование позволило нам оценить качественный состав инфильтрата, используя моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD3), В-лимфоцитам (CD20), макрофагам (CD68). Рассеянные в собственной пластинке лимфоциты представлены в основном Т-клетками, но Т-лимфоциты могут локализоваться и межэпителиально. В состав инфильтрата в собственной пластинке входили и полиморфноядерные лейкоциты нейтрофилы и эозинофилы. Особенно много нейтрофилов обнаруживается в дне язвы, при PAS-реакции в них выявляется гликоген в цитоплазме. Наличие гликогена в нейтрофилах служит показателем особой остроты процесса. Лейкоциты попадают в кровь из костного мозга с большим количеством гликогена в цитоплазме, в процессе воспаления в тканях происходит «респираторный взрыв» с выделением активных форм кислорода и расходом (окислением) гликогена. Такие лейкоциты без гликогена могут осуществлять другие свои функции (фагоцитоз, внутриклеточный лизис и др.). Следовательно, присутствие гликогена в лейкоцитах служит показателем их способности к образованию активных форм кислорода и воздействия последних на клетки, т.е. высокой остроты, активности воспаления. Скопление клеток воспалительного инфильтрата межэпителиально в стенках крипт с последующим выходом их в просвет крипт в результате лейкопедеза или частичной деструкции эпителия ведет к скоплению их в просвете с образованием так называемых крипт-абсцессов. Они являются характерным признаком активности колита. В нашем материале они наблюдались в 40 % случаев. Клеточный состав при этом разнообразный, в просвете крипт скапливаются не только нейтрофилы, но и лимфоциты, и макрофаги. Случайно разбросаны в собственной пластинке фибробласты и слой перикрипальных фибробластов, тесно связанных с эпителиальной базальной мембраной. В пролиферирующих криптах с многоядерным, многослойным расположением клеток эпителия обнаруживается частичное исчезновение перикрипальных миофибробластов. В результате гибели эпителия крипт с последующей его

пролиферацией и ростом, не направляемым перикрипталными миофибробластами, изменяется архитектура крипт. Если в нормальной слизистой оболочке толстой кишки железы располагаются вертикально, близко друг к другу, не ветвятся, их закругленные донные отделы находятся вблизи мышечной пластинки, то при ЯК крипты приобретают извитую форму, располагаются под углом друг к другу, ветвятся, имеют разные размеры и густоту расположения, не достигают мышечной пластинки слизистой оболочки. Изменение архитектуры крипт служит показателем хронического/рецидивирующего течения заболевания. При ЯК снижается число слизьпродуцирующих клеток, уменьшаются размеры вакуоли, заполненной муцином, в часто расположенных рядом криптах. Все представленные особенности свидетельствуют об изменении состава муцина при ЯК, что было подтверждено с использованием лектинной гистохимии. Считают, что генетически обусловленный дефект в слизистом барьере играет роль в патогенезе заболевания через повышение кишечной проницаемости для антигенов, способствуя дисбактериозу через снижение поступления в просвет кишки муцина, создающего питательную среду для нормальной пристеночной микрофлоры. Уменьшение количества бокаловидных клеток, угнетение секреции слизи происходит в острой или активной фазе заболевания. Резюмируя данные, представленные на фотоснимках, следует сказать, что в слизистой оболочке толстой кишки резко нарушена архитектура крипт, уменьшено количество бокаловидных клеток, размеры вакуолей в них, снижена вплоть до отсутствия интенсивность ШИК (PAS) реакции в них. Резко выражена лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием эозинофилов и нейтрофилов, много межэпителиальных лейкоцитов с формированием крипт-абсцессов, скоплением лейкоцитов среди муцина на поверхности слизистой оболочки. Имеются 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 вимфоузлах богаты гликогеном в центре фолликулов, так и в строме. Картина гиперпластического лимаденита. В 11 исследуемых материалах выявлены очаги пролиферации дна крипт, резкая дисплазия эпителия.

В патогенезе воспалительных заболеваний толстого кишечника ведущую роль играют воспалительные и иммунологически опосредованные повреждения тканей, которые являются результатом взаимодействия генетических, многочисленных предрасполагающих факторов, экзогенных пусковых механизмов и многочисленных эндогенных реакций. Кишечное воспаление сопровождается характерным системным ответом, который опосредуется цитокинами, происходящими из кишечного локуса или циркулирующих активированных иммунцитов. Системные реакции на ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α у таких больных включают лихорадку, анорексию, нормохромную анемию, тромбоцитоз. К тому же, стимуляция ИЛ-1 кортикотропин-высвобождающего гормона вызывает не только секрецию кортизола, но и изменения кишечной двигательной активности в сторону его гиперактивности, что, по мнению ведущих колопроктологов, является одним из важных и доминирующих механизмов формирования синдрома гиперактивности толстого кишечника при ЯК.

Локальная, как и системная, так и локальная воспалительная реакция во многом связана с участием бактериальной флоры толстого кишечника. Передача информации об особенностях структуры микроорганизмов происходит по врожденным иммунным путям, участвующим в развитии воспаления. Общепризнанным маркером активности воспалительного процесса, состоящим из 5 компонентов субъединиц с молекулярной массой 21- 23 КДа является СРБ. У здоровых людей он редко бывает увеличен более уровня 1 мг/л, при этом резко увеличен доходя до 250-400 мг/л при остром воспалении, которое активизируется ИЛ-6 и сходные с ним по эффектам

цитокинами и фактором некроза опухоли ФНО- α . Уровень СРБ от 10 до 40 мг/л указывает на хроническое воспаление. При исходном определении уровня лейкоцитов в 1-ой группе их уровень значимо отличался не только от аналогичного у здоровых, но и от представителей 2-5 групп, что, по нашему мнению, обусловлено не только более высокой активностью иммунно-воспалительного процесса, но и процессами малигнизирющей трансформации, которая почти всегда ассоциируется с более активным не только локальным, но и системным воспалением. У представителей 1-ой группы на 2-м этапе исследования наблюдалось 2-х кратное увеличение по сравнению с исходными данными, что обусловлено обширной послеоперационной раневой поверхностью, резекцией или экстирпацией кишечника. Напротив, на 3-м этапе исследования гиперлейкоцитоз, наблюдавшийся на 2-м, сменился тенденцией к лейкопении, что может быть расценено в качестве реакции истощения костного мозга и его угнетения вследствие токсико-некротического и послеоперационного процесса заживления. И лишь на 4-м этапе в этой же группе отмечен прирост абсолютного числа лейкоцитов, хотя и несущественный. В группе 2 исходные значения на 1-м этапе статистически не отличались от аналогичных значений в группах 3, 4 и 5, хотя и имели достоверные отличия от группы 1. На 2-м этапе в отличие от группы 1 наблюдалась лейкопеническая реакция, т.н. реакция угнетения, а ее последствия прослеживались вплоть до окончания исследования. На 4-м этапе исследования уровень лейкоцитов периферической крови не имел статистически достоверных отличий от аналогичного показателя в группе 1. Таким образом, у пациентов категории «облигатный предрак» (1-я группа наблюдения) в послеоперационном периоде наблюдалась лейкомоидная реакция, сменившаяся угнетением костномозгового кроветворения. У пациентов 2-й группы, напротив, хирургическое вмешательство индуцировало угнетения лейкоцитарного ростка костного мозга с частичным восстановлением на последующих двух этапах наблюдения (3-м и 4-м). У

представителей 3-ей группы 2-ой этап наблюдения характеризовался также угнетением созревания лейкоцитов, но не проявлялся столь выраженной лейкопенией, как у представителей 2-ой группы на этом же 2-м этапе. Различия на 2-м этапе между 2-ой и 3-ей группами были статистически достоверными в сторону более высокого уровня лейкоцитов в группе 2. На этапах 3 и 4 величина лейкоцитов постепенно повышалась, но так и не достигла величины здоровых людей. В группе 3 на этапах 2 и 3 уровень лейкоцитов также был статистически достоверно меньшим, чем при исходном исследовании, что отчасти, по нашему мнению, может быть обусловлено влиянием на костномозговое кроветворение лекарственных препаратов базисной группы (производные 5АСА и иммунодепрессанты), угнетающие созревание лейкоцитов. С другой стороны, патогенетическая терапия обладает мощным противовоспалительным действием, что само по себе способствует снижению или нормализации уровня лейкоцитов в периферической крови. В 4-ой группе начиная с этапа 2 и завершая этапом 4, абсолютное содержание лейкоцитов было ниже, чем исходное, однако восстановление уровня лейкоцитов после 2-го этапа и его снижения, наблюдалось более активно, чем в группе 3. По всей вероятности, в этой группе появилась возможность уменьшения суточных дозировок и/или кратности приема базисной терапии за счет включения в лечебно-реабилитационный процесс локальным направлением лечения, оказывающих как местное противовоспалительное воздействие, так и обладающих репаративными и иммуномодулирующими свойствами. В 5-ой группе в начале терапии наблюдалось незначительное уменьшение лейкоцитов по сравнению с исходными данными, а в последующем такая тенденция сменилась их ростом, что, по нашему мнению, обусловлено синергическим влиянием на костномозговой росток и иммуностропным воздействием прерывистой гипоксии и местных методов лечения ЯК. Это подтверждается более высоким уровнем лейкоцитов на 4-м этапе этой же группы по сравнению с группой здоровых. При анализе относительных показателей

лейкоцитарной формулы оказалось, что в 1-ой группе наблюдения содержание палочкоядерных нейтрофилов на 2-м этапе было аналогичным с оседанием лейкоцитов в периферической крови. При этом на этом этапе имел место прирост палочкоядерных форм, что ассоциировалось с более тяжелым течением ЯК у больных с признаками малигнизации и большим и более тяжелым объёмом оперативного вмешательства у них. В последующем, на 3 и 4-м этапах наблюдался регресс палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево. Аналогичная направленность изменений отмечена и для сегментоядерных нейтрофилов, значительный прирост которых наблюдался на 2-м этапе с постепенным регрессом на 3-м и 4-м, но не до исходных значений. Относительно содержания эозинофилов, то наблюдались неинтенсивные и невыраженные колебания. Изменений уровня базофильных клеток вообще не наблюдали. Однако уровень лимфоцитов находился в значительном динамическом изменении. Так, на 2-м этапе исследования он снизился в 2 раза по отношению к исходной величине, а на 3-4 этапах наблюдения наблюдался их нерезкий прирост, но так и не достигший исходной величины к концу периода исследования. Уровень моноцитов на 2-м этапе значительно уменьшился, достигнув своего максимума на 3-м этапе и лишь через 3 года возрос до величины 2-го этапа наблюдения. У больных 2-ой группы мы не наблюдали столь выраженных изменений уровня палочкоядерных нейтрофилов, как это было в группе 1. На этапах 2 и 3 отмечено снижение палочкоядерных форм с тенденцией к увеличению к 4-му этапу. Сегментоядерные нейтрофилы выросли на 2-м этапе по сравнению с 1-м, но в последующем на 3-4-м этапах имела место тенденция к их снижению. Динамика эозинофилии и базофилии была малодинамичной и малозначимой. По аналогии с группой 1, в группе 2 также на 2-м этапе развилась лимфопения, сменившаяся, вначале тенденцией, а в последующем и ростом количества лимфоцитов к 4-му этапу лечения. Уровень моноцитов периферической крови снизился в этой группе начиная с этапа 2, и на последующих этапах 3 и 4 имел тенденцию к росту. В 3-ей группе

наблюдалось достоверное уменьшение палочкоядерных форм нейтрофилов с максимумом на 2-м этапе лечения и последующей тенденцией их увеличения к 4-му этапу. Вместе с тем, и на 4-м этапе их содержание так не достигло исходных значений. У представителей этой группы наблюдались незначительные и незначимые колебания в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов, базофилов и эозинофилов. Лимфопения наблюдалась на 2-м этапе и в последующем она сменилась постепенным ростом количества этих клеток, хотя их численность к концу исследования так и не достигла исходных параметров. Для моноцитов направления колебания их количества в периферической крови были аналогичны лимфоцитам. В группе 4 было более выраженное, чем в предыдущей группе наблюдения, снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов на 2-м и 3-м этапах лечения. По сравнению с предыдущими группами в 4-ой группе наблюдения также наблюдалось транзитное снижение уровня лимфоцитов на 2-м этапе, сменившееся уверенным ростом. Вместе с тем, концентрация лимфоцитов на 4-м этапе статистически значимо по-прежнему отличалась от аналогичной величины на этапе 1. В этой группе, в отличие от предыдущих групп, наблюдался уверенный прирост уровня моноцитов, что является своеобразным маркером хронизации воспалительной реакции. У представителей 5-ой группы имели место довольно разнонаправленные, но преимущественно недостоверные различия уровня палочкоядерных нейтрофилов периферической крови на всех этапах исследования. Аналогичные колебания касались и уровня сегментоядерных гранулоцитов с некоторым приростом на этапах 2-3 и последующим снижением до исходных значений. Незначительные колебания в пределах тенденционных касались и уровня эозинофилов, базофилов и моноцитов. Менее выраженная лимфопения по сравнению с группами 1-4 на 2-м этапе сменилась вначале тенденцией к увеличению на 3-м этапе, а затем и статистически достоверным приростом уровня лимфоцитов на 4-м этапе с тенденцией даже превышения исходных значений до лечения. Величина СРБ у больных статистически

высоко достоверно отличались от аналогичных параметров у здоровых не зависимо от группы и этапа исследования. Ни в одной из групп значения СРБ не достигло уровня, соответствующего референтным значениям. Исходная концентрация СРБ в группе 1 имела тенденцию к превышению над аналогичными значениями в остальных группах пациентов. На 2-м этапе его уровень возрос в 4 раза по сравнению с исходным значением. На 3-м этапе он снизился вдвое, но все же двукратно превосходил исходную величину. Лишь на 4-м этапе приблизился к исходной величине, хотя и имел высоко достоверные различия. В группе 2 наблюдалась схожая тенденция. Прирост уровня СРБ на 2-м этапе сменился постепенным уменьшением, причем на 4-м этапе разница между группами 1 и 2 была существенной и статистически значимой (в 1,7 раза). В группе 3 на 2-м этапе наблюдалось угнетение синтеза СРБ с 20,7 до 43,2 мг/л, а на 3-м этапе с 43,2 до 33,2, а на этапе 4 – с 33,2 до 24,1 соответственно. В группах 3 и 4 тенденция была аналогичной, но регресс концентрации СРБ более выраженным и интенсивным, особенно в группе 5. Установлены 5-кратные различия между исходными и финальными величинами СРБ в группе 5. Согласно полученным исходным данным, значения 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 ТНФ-альфа значимо 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 гиперинтерлейкемии 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, что является отражением гиперергической реакции как на локальный (кишечный язвенно-некротический процесс), так и на системный (аутоиммунный) процесс, а также хирургическое лечение и последующей длительный реабилитационный период 1-ой и 2-ой группах наблюдения. 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 уровень 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. Вместе с тем, активное снижение уровня ТНФ-альфа в некоторых случаях обусловлено

использованием ингибиторами туморнекротического фактора альфа, являющимися патогенетической составляющей терапии больных резистентными формами ЯК. 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, что, по нашему мнению, связано со временем проведения оперативного лечения и послеоперационного восстановительного периода, ассоциированного с повышением общего воспалительного фона как за счет активности ЯК, так и вторичного бактериального воспаления, обусловленного раневой инфекцией и локальным воспалением. 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. Полагаем, что похожая закономерность изменений ИЛ-6 обусловлена также хирургическим направлением и ассоциированными с хирургическим и реабилитационным этапами активацией воспаления как за счет аутоиммунного, так и бактериального компонентов. 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. Напротив, 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, что, по нашему мнению, обусловлено не только активностью эндогенного иммуно-воспалительного ответа, но и малигнизующим характером язвенно-некротического процесса, а также несравнимо большим объемом оперативного пособия и присоединением вторичной инфекции. 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. Таким образом, у больных ЯК с признаками малигнизации в процессе комбинированного лечения (хирургическое, специальное и противоязвенное) развивается абсолютный лейкоцитоз, обусловленный гиперергической реакцией костного мозга на повреждение, большой объем оперативного вмешательства и резекции кишки, послеоперационными вторичными бактериальными кишечными и экстракишечными осложнениями.

Гиперлейкоцитоз у таких пациентов сменился истощением лейкоцитарного ростка костного мозга, что обусловлено влиянием неопределенно продолжительных факторов (некроз, воспаление, бактериальный процесс). У пациентов ЯК подвергшихся хирургическому, а затем терапевтическому лечению, без признаков малигнизации, напротив лейкопенический синдром формируются уже, начиная с этапа хирургического лечения, продолжается неопределенно долго с медленным восстановлением. У пациентов с лекарственным лечением 3-4 групп, стадия лейкопении/предлейкопении не столь выражена и значительно менее продолжительна. Ее формирование, по нашему мнению, обусловлено

преобладанием антилейкоцитарных аутоантител. У представителей 5-ой группы лейкопенической стадии нет, а использованные подходы к лечению во многом привели к постепенному увеличению численности лейкоцитов к концу периода наблюдения. Из представленного следует, что если у больных с облигатным предраком имеет место этап лейкоцитоза, то у пациентов колитом, также подвергшихся вначале хирургическому, а затем и терапевтическому лечению, напротив, лейкопении. При этом степень выраженности лейкопении на всех этапах обследования пациентов во многом зависит от проводимого общего (системного) и локального (кишечного) патогенетического лечения.

Нарушению кишечного биоценоза в патогенезе как прогрессирующих, так и резистентных форм ЯК, отводится существенная роль. Вследствие развития дисбаланса симбиотических отношений между кишечной микробиотой и интестинальным эпителием происходит ослабление защитной функции слизистого барьера, снижение продукции антимикробных пептидов и муцина. Это приводит к бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и развитию эрозивно-язвенных поражений кишечника. При характеристике 1 степени дисбиоза оказалось, что в 1-ой группе наблюдения на 1-м этапе было 13,9% пациентов, на 2 и 3 – 0 и только на 4-м – 12,5%. 2-я степень в этой же группе регрессировала от этапа к этапу (с 23,3% до 0). Напротив, частота 3-ей степени вначале увеличилась, а затем регрессировала. Аналогичная закономерность наблюдалась и для больных 4-ой степенью дисбиоза. Из приведенных данных можно заключить, что среди пациентов с опухолевой трансформацией колита, развиваются выраженные дисбиотические нарушения, характеризующиеся 3 и 4 дисбиотической степенью. Максимальные нарушения развивались на 2 и 3 этапах и, очевидно, они были ассоциированы с хирургическим этапом лечения, большим объемом лекарственных препаратов (включая антибактериальные), последующей химиотерапией и длительным этапом реабилитации. Несмотря

на это, нарушения микробного пейзажа толстого кишечника продолжали усугубляться, что характеризовалось значительным преобладанием среди пациентов 4-ой степени дисбиоза. У представителей 2-ой группы частота 1-ой и 2-ой степени дисбиоза постепенно уменьшалась, а частота 3-ей степени увеличивалась. Частота 4-ой степени на этапах лечения практически осталась без изменений. В этой группе в целом изменения менее значимые, чем в 1-ой и, так же, как в предыдущей группе, обусловлены хирургическим этапом и последующим этапом реабилитации. Вместе с тем, в группе 2 изменения кишечной флоры как изначально, так и в процессе наблюдения относились к выраженным без существенной позитивной динамики. В группе 3 частота 1-ой и 4-ой степени дисбиоза снижалась плавно. Частота 2-й и 3-ей степени, напротив, увеличивалась. Таким образом, традиционное консервативное лечение способствовало стабилизации кишечного биоценоза на уровне 2-3 степени. У представителей 4-ой группы отмечен рост частоты показателей у пациентов с 1-ой и 2-ой степенью и регрессирование с 3-ей и в большей степени с 4-ой степенью дисбактериоза. Исходя из этого, можно полагать, что на фоне лечения и последующей длительной реабилитации наблюдалось видоизменение тяжести кишечного дисбиоза в сторону уменьшения тяжести его проявлений. В 5-ой группе наблюдения так же, как и в предыдущей группе при 1-ой и 2-ой степени дисбиоза отмечен рост частоты данного признака. При 3-ей степени наблюдается более выраженный регресс с 14,3% до 0, а при 4-ой степени дисбиоза с 7,1% до 0 уже начиная со 2-го этапа лечения. Таким образом, в группах 4 и 5 получены позитивные сдвиги, характеризующиеся уменьшением выраженности критических степеней дисбиоза (3 и 4) и увеличения 1 и 2. Более выражена такая динамика отмечена у представителей группы 5, у которых 4-ой степени не наблюдалось, начиная с этапа 2, а 3-ей – начиная с этапа 4. В таблице 5.2 представлена динамика содержания представителей микробиоты кишечника у больных резистентным ЯК под влиянием разных режимов терапии. Как оказалось, у всех пациентов имел место дисбиоз по сравнению с группой

здоровых людей. При этом у больных отмечено двукратное уменьшение титра бифидобактерий, КПНФА, КПСФА и бактероидов, 2,5 кратное снижение лактобактерий, на фоне 3-х кратного преобладания стафилококков и 2-кратного превосходства кандиды. Таким образом, у больных имеет место стафилококково-кандидозный дисбиоз с дефицитом сапрофитной кишечной флоры. Следует отметить, что 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, что по нашему мнению связано как с тяжестью самого дисбактериоза, так и хирургического и специального лечения с длительным использованием, как антибактериальных средств, так и химиопрепаратов на разных этапах наблюдения. 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. Дисбиотические изменения в подавляющей части случаев ЖК сопровождались снижением количества бифидо- и лактобактерий, лактозопозитивной кишечной палочки. Отмечалось увеличение количества представителей условно-патогенной флоры, а в ряде случаев — повышение титров протей, стафилококка, грибов. У обследованных пациентов лишь в единичных случаях наблюдался рост гемолитической кишечной палочки, клебсиелы. Практически у всех пациентов с язвенным колитом наблюдалось изменение соотношения анаэробной и аэробной флоры в сторону увеличения последней. При исследовании кишечной микрофлоры у всех пациентов ЖК выявлены дисбиотические изменения, которые в большинстве случаев были представлены дисбиозом II и III степени.

Исходные значения НСТ-теста во всех группах больных имели высоко достоверные различия от здоровых по НСТ-тесту. Анализ показал, что исходные показатели фагоцитарной активности в НСТ-тесте в группах больных разные. Так, в группе 1, величина НСТ-теста самая низкая среди всех групп больных. Несколько выше значение НСТ-теста у представителей 2-ой группы. Исходные величины НСТ-теста в группах 1 и 2 статистически достоверно отличаются не только от аналогичного значения у здоровых, но и от групп 3, 4 и 5. Следует подчеркнуть, что наименьшее значение НСТ-теста в группе 1 сопряжено, прежде всего, с опухолевой трансформацией и более тяжелым течением язвенно-некротического процесса в условиях метаплазии. В качестве доказательства сказанного, целесообразно проследить динамику этого показателя на этапах лечения. Как оказалось, на 2-м («хирургическом») этапе лечения величина НСТ-теста снизилась еще больше. И хотя на этапе 3 была тенденция его увеличения, на финальном этапе наблюдения, т.е. на 4-м этапе фагоцитарная активность практически вернулась к исходной величине на этапе 1. Имела место лишь тенденция повышения НСТ-теста на 4-м этапе по отношению к 1-му. В группе 2 исходный процент восстановленного

диформазана был статистически достоверно выше, чем в 1-ой группе, однако на 2-м этапе наблюдалось его достоверное снижение, которое сменилось на 3-м этапе тенденцией роста. На 4-м этапе наблюдения отмечен статистически достоверный прирост НСТ-теста до исходного значения. В группе 3 исходная величина НСТ-теста имела тенденцию к более высокому значению по сравнению с группой 2. В отличие от групп 1 и 2, в группе 3 не наблюдалось снижения величины данного показателя на этапах 2 и 3. Колебания величины НСТ-теста в группе 3 было незначительным с тенденцией к увеличению к концу периода наблюдения. В группе 4 на всех 4-х этапах наблюдения прослеживалась вначале тенденция, а в последующем и достоверный прирост НСТ-теста. У представителей группы 5 установлен статистически значимый прирост этого показателя между всеми этапами наблюдения. Несмотря на это, ни на одном этапе величина НСТ-теста даже не приблизилась к аналогичному значению у практически здоровых людей.

Дальнейшее изучение состояния фагоцитоза, затронуло исследование не только качественных, но и количественных сторон этого процесса. Нами изучена ФАН в разные временные промежутки. Так, 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. 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 фагоцитарного числа (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, чем это наблюдалось при анализе ФАН 30. Все значения, полученные в данном исследовании, не зависимо от группы наблюдения 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. 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.).

Состояние клеточного иммунитета оценивалось по определению количества Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций (CD4+, CD8+), NK-клеток (CD16+). Как оказалось, исходные величины CD3+ у больных статистически значимо превосходили аналогичный показатель у здоровых. 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 продукция IgA двукратно превосходила аналогичный показатель у здоровых. Анализ динамического уровня иммуноглобулинов крови продемонстрировал постепенное снижение продукции IgA, причем от 1-ой до 5-ой группы наблюдалось усиление подавления синтеза этого вещества. Наименьшие значения IgA получены на 4-м этапе в 5-ой группе

больных. Изменения сывороточной концентрации IgM в группах 1, 2 и 3 носили разнонаправленный, но в большей степени отрицательный и недостоверных характер. В группе 3 практически без динамики. Вместе с тем, только в группе 5 получено статистически достоверное уменьшение уровня IgM. Во всех группах больных концентрация IgG тенденционно понижалась, более выраженное снижение прослеживалось в группе 2 и 3 к концу периода наблюдения.

У всех пациентов 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.

Наивысшее значение РФ зарегистрировано у пациентов 1-ой группы, несколько ниже – 2-ой, что, очевидно ассоциировано не только с тяжестью течения самого заболевания, но и наличия опухолевой трансформации. Именно этот момент, с нашей точки зрения, является одним из решающих, поскольку иммунная система распознает клетки, видоизмененные в антигенном контексте в качестве чужеродных и отвечает синтезом избыточного количества антител и иммунных комплексов. Превышение величины показателя РФ во 2-ой группе по всей вероятности обусловлено ятрогенным вмешательством, связанным не только с хирургическим этапом лечения, но и явлениями эндо- и экзотоксикоза, а, также видоизменением после операции не только структуры, но и функции пищеварительного аппарата, в особенности при больших объемах экстирпации кишечника и наложении анастомозов и пр. 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. Исходное определение у больных SS-A (Ro) - ядерных рибонуклеопротеинов, (полипептидов) показало 12 кратное превышение по отношению к здоровым лицам. Вместе с тем, у представителей разных групп исходные значения были разными. Так, наибольшее значение имело место в группе 1, несколько ниже – в группе 2. В группах 3, 4 и 5 стартовая величина оказалась статистически не значимой при сравнении между 3-мя группами. Динамика данного показателя также была различной. Так в 1-ой группе на 2-м этапе уровень антител вырос и удерживался на таком уровне вплоть до этапа 3, а затем плавно снизился. Аналогичная закономерность была описана нами ранее при характеристике титра РФ.

У больных ЯК мы наблюдали двукратное увеличение титра антител IgG, при этом наивысшее значение имело место в группе 1 и 2. При этом в группе 1 на 2-м этапе титр антител сначала увеличился, а затем на 3-4 этапах

постепенно снизился. В группе 2 литическое уменьшение было более активным. Темпы уменьшения титра IgG антител увеличивались от группы 3 к группе 5. В этой связи данный маркер можно рассматривать не только в качестве показателя системных иммунных реакций, наряду с другими тестами, но и как показатель успешности лечения.

У обследованной категории больных 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). Вместе с тем, 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.

Внекишечные системные проявления у больных ЯК условно подразделили на три категории. К первой из них относятся состояния, обусловленные или инициированные высокой активностью заболевания. К ним относят: артропатии, поражения кожи, слизистых оболочек, глаз. Ко второй категории относятся аутоиммунные процессы, не связанные с активностью заболевания. К этой категории относятся: анкилозирующий спондилит, сакроилеит, первичный склерозирующий холангит, остеопороз и псориаз. К третьей категории относятся проявления ЯК, обусловленные длительным воспалительным процессом и метаболическими нарушениями. К ним относятся: холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии и амилоидоз.

При анализе динамики суставного синдрома оказалось, что у представителей 1-ой группы разница между 1-м и 2-м этапами лечения составила 6,9%, что является отражением не только высокой активности иммуно-воспалительного синдрома, но, и, по нашему мнению, является отражением наслоением экстракишечных проявлений обусловленных

высокой вероятностью или трансформацией язвенного процесса в рак. Таким образом, увеличение частоты суставного синдрома обусловлено даже не высокой активностью ЯК, сколько неопластической трансформацией. На 3-м этапе в этой группе частота суставных проявлений снизилась до уровня исходных величин и имела тенденцию к снижению на 4-м этапе на 2,3% в сравнении с 3-м. Во 2-ой группе наблюдения на 2-м этапе лечения также имела тенденция роста, что, по-видимому, связано с увеличением активности системного воспаления в операционном и постоперационном периоде. На 3-м и 4-м этапах лечения наблюдался регресс на 4,6 и 11,4% соответственно по сравнению со 2-м этапом лечения. В группе 3 наблюдалась отчетливая регрессивная динамика суставных и/или мышечных проявлений. В группе 4 регресс симптомов был чуть более активным по сравнению с группой 3, однако различия имели лишь тенденцию к уменьшению. В группе 5 отмечена статистически достоверная разница частоты мышечных и суставных проявлений, причем она имела место как по сравнению с исходными данными, так и с аналогичными показателями на 3 и 4-м этапах терапии. Периферический артрит встречается у 10–20% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Наблюдается два его типа. Периферический артрит 1-го типа характеризуется поражением крупных суставов: коленных, голеностопных, запястных. Данный тип протекает как обратимый реактивный процесс, связанный с обострением колита и как правило протекает с увеитом и узловой эритемой. Его продолжительность составляет 5–10 недель. Периферический артрит 2-го типа - симметричный полиартрит, развивающийся независимо от активности колита и имеющий хроническое течение чаще с поражением мелких суставов кистей. Периферический артрит 2-го типа часто сочетается с увеитом и никогда с узловой эритемой. Согласно полученным данным, анкилозирующий полиартрит возникал у пациентов, начиная с 3-го этапа наблюдения и увеличивался к 4-му. Такая динамика относится к 1-ой и 2-ой группам больных, в меньшей степени к 3-ей и 4-ой группе. В 5-ой группе, во-первых, численность

таких пациентов была статистически меньше, чем в группах 1-4, а во-вторых, отсутствовал рост численности пациентов с новыми случаями такой суставной и вертебральной патологии. При анализе динамики суставного синдрома оказалось, что у представителей 1-ой группы разница между 1-м и 2-м этапами лечения составила 6,9%, что является отражением не только высокой активности иммуно-воспалительного синдрома, но, и, по нашему мнению, является отражением наслоением внекишечных проявлений обусловленных высокой вероятностью или трансформацией язвенного процесса в рак. Таким образом, увеличение частоты суставного синдрома обусловлено даже не высокой активностью ЯК, сколько неопластической трансформацией. На 3-м этапе в этой группе частота суставных проявлений снизилась до уровня исходных величин и имела тенденцию к снижению на 4-м этапе на 2,3% в сравнении с 3-м. Во 2-ой группе наблюдения на 2-м этапе лечения также имела тенденция роста, что, по-видимому, связано с увеличением активности системного воспаления в операционном и постоперационном периоде. На 3-м и 4-м этапах лечения наблюдался регресс на 4,6 и 11,4% соответственно по сравнению со 2-м этапом лечения. В группе 3 наблюдалась отчетливая регрессивная динамика суставных и/или мышечных проявлений. В группе 4 регресс симптомов был чуть более активным по сравнению с группой 3, однако различия имели лишь тенденцию к уменьшению. В группе 5 отмечена статистически достоверная разница частоты мышечных и суставных проявлений, причем она имела место как по сравнению с исходными данными, так и с аналогичными показателями на 3 и 4-м этапах терапии.

Кожные проявления осложненного и резистентного ЯК (узловатая эритема и гангренозная пиодермия) наблюдались только в периоды наиболее высокой активности кишечного процесса в кишечнике и являлись свидетельством генерализации процесса. По нашим данным они встречались у каждого 4-го пациента, причем, если в 1-ой и 2-ой группах их регресс наблюдался лишь после увеличения на 2-м этапе наблюдения, то начиная с 3-

ей группы уменьшение частоты проявлений поражения кожи носили значительно более выраженный характер. Результаты лечения практически не имели отличий у представителей 3-ей и 4-ой групп. Напротив, в 5-ой группе регресс был настолько активным, что на 4-м этапе лечения кожные проявления вообще отсутствовали. Таким образом, среди внекишечных проявлений осложненного и резистентного ЯК преобладают поражения суставов и/или мышц (32%), реже – кожи (21%), еще реже – поражения слизистой полости рта и глаз (по 11%).

Исходные параметры ЭТ-1 во всех группах больных статистически значимо превышают уровень здоровых людей. Причем, если на 1-м этапе исследования ЭТ-1 превышал группу здоровых на 3,7 мг/мл, то уже на 2-м – 7,2 мг/мл. На последующих этапах содержание ЭТ-1 медленно снижалось, но на финальном этапе по-прежнему в 2 раза превышала уровень здоровых лиц. Во 2-ой группе наблюдения закономерность изменений была подобной 1-ой группе, однако превышение значений было выражено в меньшей степени, однако прослеживалось на всех без исключения этапах обследования. У представителей 3-ей группы величина ЭТ-1 на всех этапах была еще меньше, чем в 1-ой и 2-ой группах, что, по-видимому, обусловлено отсутствием хирургической травматизации тканей и меньшей активностью воспаления. В 4-ой группе изменения на 1-3 этапах имели только тенденционный характер и лишь к 4-му этапу было получено статистически значимое снижение ЭТ-1 в сыворотке крови. В 5-ой группе значимое уменьшение ЭТ-1 наблюдалось между 1-м и 2-м и между 3-м и 4-м этапами наблюдения. Но все равно, на финальном этапе, несмотря на достигнутые наименьшие значения среди всех групп больных, содержание ЭТ-1 значимо отличался от группы контроля.

ТхА2 во всех группах больных в 2,5 раза превышал аналогичную величину у здоровых. В 1-ой группе максимальный его уровень был продемонстрирован на 2-м этапе с последующим неинтенсивным, но статистически значимым уменьшением. Во 2-ой группе максимальная концентрация ТхА2 получена также на 2-м этапе, но она была значимо

меньше, чем на этом же этапе исследования у представителей 1-ой группы. На 4-м этапе уровень ТхА2 также был достоверно ниже, чем у представителей 1-ой группы и в сравнении с 3-м этапом обследования. У пациентов 3-ей группы статистически значимые различия были получены только между 2-м и 3-м этапами, а также между 3-м и 4-м, причем финальное значение было статистически достоверно меньше, чем у представителей 1-ой и 2-ой групп. Наименьшее значение ТхА2 было получено у больных 5-ой группы на 4-м этапе наблюдения, причем в этой группе различия с контрольной группой было минимальным.

Исходный уровень Pgl2 у больных был в 2,5 раза меньше, 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 ГМФ 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.

Вязкость крови при осложненном и резистентном ЯК имеет важное не только патогенетическое, но и клиническое значение. 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. По нашему мнению, такая динамика в хирургических группах больных обусловлена прежде всего предоперационным и постоперационным периодами с довольно большим объемом введения плазмозамещающих жидкостей, оказывающих влияние не только на величину объема

циркулирующей крови и плазмы, но и вязкостные параметры. В последующем на этапах 3-4 происходило возрастание вязкости по-видимому за счет утраты части толстого кишечника в результате операции и уменьшения секреторной поверхности для потери жидкости и протеинов с калом. 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 основании полученных и прокомментированных результатов можно считать, что у пациентов с опухолевой трансформацией имеет место высокий риск вязкостных и, как следствие этого, тромботических событий. При этом проводимое комбинированное лечение позволяло кратковременно снизить данный риск. Лечение в группе продемонстрировало аналогичную, как и в 1-ой группе, хотя и менее выраженную динамику по интенсивности изменений параметров. В группе традиционного терапевтического лечения (3-я группа) вязкостный параметр был меньше, чем в группах 1 и 2. Лечение в группе 3 не приводило к достоверному изменению параметра вязкости, и лишь комбинированная терапия в 5-ой группе способствовала уменьшению вязкости до уровня, приближенного к группе здоровых лиц. При анализе параметров коагуляции оказалось, что величина ПТИ в группах 1 и 2 статистически превышает не только исходные значения в группах 3, 4 и 5, но и группу контроля. В группе 1 на этапах 1-2 отмечен рост ПТИ, по всей вероятности, как компенсаторная реакция на кровопотерю в процессе хирургического этапа лечения. На этапах 3-4 наблюдалась постепенное снижение ПТИ. В группе 2 исходная гиперпротромбинемия сменилась в процессе наблюдения более низкими величинами данного показателя, причем на этапах 3 и 4 ПТИ уже соответствовал группе здоровых. При этом величина ПТИ на 4-м этапе между группами 1 и 2 имела высоко достоверные различия, что подтверждает существование гиперкоагуляционных

проявлений в онкологической группе наблюдения. Динамика ПТИ в группе 3 имела преимущественно тенденционное направление. В группе 4 исходные величины соответствовали норме, но на фоне продолжали снижаться. Такой регресс был более выражен в группе 5. Величина активированного АЧТВ во всех группах больных исходно была меньше, чем у здоровых. В группе 1 она продолжала литически снижаться. В группе 2 она сменилась вначале снижением, а в последующем вернулась к норме. В группе 3 и 4 никаких значимых изменений не прослежено. Концентрация Ф исходно достоверно превышала уровень здоровых. Если в группе 1 и 2 его концентрация изменялась волнообразно, вначале с повышением, а затем с возвратом к норме, то в группе 3 она оставалась без изменений, а в группах 4 и 5 довольно интенсивно снижалась, причем только в группе 5 – до нормы. Важным параметром является величина ПДФ, который является маркером тромбогенных реакций и отражает наличие тромботических процессов. При исходном определении ПДФ во всех группах наблюдения был выше нормативных значений, но в большей степени в 1-ой, что, по-нашему, мнению может являться отражением микротромботических процессов в стенке толстого кишечника. В этой же группе концентрация ПДФ вначале увеличилась, а к 4-му этапу вновь снизилась до исходной величины. Во 2-ой группе имело место кратковременное и только на 2-м этапе увеличение ПДФ с последующим снижением, что, по нашему мнению, ассоциировано с хирургическим этапом лечения и может рассматриваться в качестве показателя активности раневого тромбоза. В 4-ой и 5-ой группах ПДФ литически снижался. При этом в группе 5 такое снижение было уже статистически значимым не только между этапами, но и между началом и окончанием исследования. 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%. 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

язвенного-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%.

При анализе собственных данных оказалось, что 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. По-видимому, он же является одним из важных механизмов, лежащих в основе нарушения физиологического прохождения этих клеток через микроциркуляторное русло. Нарушения микроциркуляции в данном случае ведут не только к нарушению процессов диссоциации кислорода и дефициту тканевого обеспечения, но и нарушению процессов трофики и репарации, что можно рассматривать и в виде глобальной проблемы, ассоциированной с лечебной резистентностью. 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, который, по нашему мнению, возможно обусловлен еще и нарушениями обмена фолиевой кислоты и/или цианокобаламина. 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.

Показатель распределения эритроцитов по ширине продемонстрировал статистически значимый прирост показателя во всех группах больных, но более выраженный в группе 1. Если в этой группе изучаемый параметр изменялся мало, то в группе 2 между этапами 1 и 4 получены достоверные различия, указывающие на его уменьшение. Более выраженное уменьшение данного параметра наблюдалось в группе 5, в то время, как в группах 3 и 4 имело место лишь тенденция снижения.

Величина гематокрита является весь важным показателем, отражающим соотношение жидкой части крови к форменным элементам. При этом, исходная его величины у лиц 1-ой и 2-ой группы имела достоверные отличия от контроля, что указывает на преобладание клеточного состава над плазмой в структуре крови. На фоне лечения в 1-ой группе, отмечено дальнейшее увеличение при отсутствии динамики в группе 2. Напротив, в группах 4 и 5 имела место тенденция уменьшения гематокрита до нормативных величин. Величина среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците в группе 1 и 2 оказалась меньше, чем у здоровых и в процессе наблюдения принципиально не изменялась. В группах 3 и 4 отмечена тенденция роста, а в группе 5 достоверное увеличение по сравнению с исходным показателем до уровня контрольной группы. Цветовой показатель в группах 1 и 2 превышал аналогичный в группе здоровых. На фоне лечения в группе он сначала увеличился, а в последующем к 4-му этапу исследования - уменьшился. В группе 2 динамика показателя была отрицательная от этапа к этапу. Следует отметить, что ни в

1-ой, ни во 2-ой группах его величина так не достигла уровня здоровых людей. В группах 3-5 показатель при исходном определении также отличался от здоровых в сторону увеличения. В этих группах в динамике наблюдения он снижался, причем более интенсивно в группе 5. К 4-му этапу исследования в группах 3-5 величина цветового показателя статистически не отличалась от группы контроля, что указывает на его нормализацию.

У больных осложненным и резистентным ЯК нарушено соотношение созревания клеток эритроидного ряда разных размеров. В этой связи, на 1-м этапе исследования во всех группах первое место по частоте занимали нормоциты, второе макроциты, третье микроциты. И хотя тенденция напоминает соотношение у здоровых, число клеток разных размеров принципиально отличалось от контрольной группы. Это прежде всего касается существенно меньшего числа нормоцитов и значительного преобладания макроцитов. Причем такая закономерность прослеживается на 1-м этапе во всех группах больных. В 1-ой группе в процессе динамического исследования число макроцитов вначале имело тенденцию к увеличению, а затем, к 4-му этапу их численность вернулась к исходным позициям. Это произошло за счет относительного перераспределения части клеток из нормоцитарного размера в макроцитарный. В группах 2, 3, 4 и 5 существенной динамики изменения соотношения эритроцитов разных размеров не получено. Вместе с тем, по сравнению с группой 1, в группах 4 и 5 достоверно меньше стало крупных клеток, больше – средних размеров. Следовательно, у лиц с осложненным и резистентным ЯК преобладает макроцитарный характер кроветворения при относительном снижении нормоцитов и микроцитов. При этом, более выраженные макроцитарные нарушения имели место в группе 1, что по-видимому может являться отражением вторичного макроцитоза, наблюдаемого у онкологических пациентов.

Как оказалось, макроциты по размерам в 1-ой группе превосходили размеры эритроцитов у здоровых людей. В последующем имела место

тенденция увеличения их размеров, которая к 3 и 4 этапам сменилась реверсией с уменьшением размеров по сравнению с исходными данными до уровня здоровых лиц. Микроциты и нормоциты в динамике не претерпели каких-либо изменений. В группе 2 макроциты были меньше при исходном изучении, но при последующих изучениях их размеры уменьшились. В группах 3, 4 и 5 исходные размеры макроцитов были значимо меньше, чем в группе 1. В процессе динамического наблюдения показатель снизился и соответствовал норме. Индекс сферичности эритроцитов устанавливали, как соотношение среднего диаметра и толщины эритроцитов. Индекс сферичности у больных 1-ой группы показал превышение коэффициента для всех трех форм эритроцитов. В последующем индекс для микроцитов и макроцитов увеличивался на 2 и 3 этапах, а к 4 этапу - уменьшился. В группе 2 уменьшение индекса сферичности произошло раньше, чем в группе 1. На 3-м этапе исследования микроцитарный и макроцитарный индексы достоверно отличались от представителей 1-ой группы, хотя показатели микроцитов, и нормоцитов и макроцитов так не соответствовали нормативным значениям на 4-м этапе исследования. Исходные индексы микроцитов и макроцитов в группах 4 и 5 были достоверно меньше, чем в группе 1, при этом они превышали нормативные значения. В дальнейшем их величины имели тенденцию к регрессу. Причем в группе 5 регрессирование индекса для указанных категорий имело достоверные отличия как от группы 1, так и исходных данных. Из представленных данных следует, что у пациентов ЯК микроциты и макроциты имеют форму, приближенную не к эллипсу, а кругу. Причем это в большей степени прослеживается в группе 1. Напротив, в группах 3-5 эти явления исходно были выражены в меньшей степени, чем в группах 1-2. Следует отметить, что трансформация формы эритроцитов, приближенной к круглой в форму, напоминающей овал достоверно произошло только в 5-ой группе. Мы считаем, что такая динамика сопряжена в прерывистым воздействием гипоксии. Исходные показатели толщины микроцитов в группе 1 на 1-м этапе были статистически меньше, чем у

здоровых. В группах 2-5 показатель толщины соответствовал группе контроля. Толщина нормоцитов в 1-ой группе не имела достоверных отличий от контроля. Толщина макроцитов оказалась меньше, чем у здоровых. Толщина микроцитов в группе 2 на 1-м этапе соответствовал норме, в то время как толщина макроцита оказалась достоверно меньше, чем у здоровых. В группах 3-5 толщина эритроцитов разных размеров не имела значимых отличий от здоровых. На 2-м этапе исследования в 1-ой группе наблюдения толщина нормоцитов не изменилась, а толщина макроцитов стала еще меньше, чем при предыдущем исследовании. Сохранилась тенденция уменьшения толщины микроцитов и макроцитов во 2-ой группе больных, в то время, как в группах 3-5 значимых колебаний толщины клеток не наблюдалось. На 3-м этапе исследования в 1-ой группе тенденционно по сравнению с 1-м этапом увеличилась толщина микроцитов и макроцитов. Во 2-ой группе динамика отсутствовала. В 3-ей и 4-ой группах тенденция увеличения толщины микроцитарной клетки. На 4-м этапе в 1-ой группе толщина микроцитов продолжала увеличиваться по сравнению с исходными данными – достоверно, а по сравнению с этапом 3 – тенденционно. Толщина макроцитов также увеличилась, но так и не достигла аналогичного значения у здоровых.

Учитывая преобладание макроцитарного типа кроветворения среди представителей 1-ой и в меньшей степени 2-ой группы, мы оценили уровень фолиевой кислоты и концентрацию витамина В12 в сыворотке крови. 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 аналогичная 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, что, по нашему мнению, обусловлено токсическим и/или конкурентным влиянием базисной медикаментозной терапии на процессы всасывания и распределения фолиевой кислоты. Это прежде всего относится к ингибиторам фолиевой кислоты метотрексатового ряда, производным салициловой кислоты и иммунодепрессантам, которые назначались в полном дозовом режиме именно в период высокой активности иммуновоспалительного процесса на этапах 2 и 3, в меньшей степени этапе 4, поскольку здесь как правило речь шла о поддерживающих/минимальных дозах препаратов. Кроме того, дефицит фолиевой кислоты и цианокобаламина в группе 1 наряду с преобладанием макроцитарного типа кроветворения является отражением пред- или опухолевого процесса. Это

позволяет предположить существование механизма, ассоциированного или зависящего от активной пролиферации клеток и опухолевого роста, который обуславливает развитие дефицитного состояния не вследствие нарушения абсорбции или потребления этих веществ, а за счет усиления потребления фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в межклеточном обмене. 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.

Неэффективность регенераторных процессов обусловлена сложными взаимоотношениями эпидермального фактора роста и основного фибробластного фактора роста, однако их системное влияние на течение ЯК недостаточно изучено. По результатам обследования резистентных больных ЯК оказалось, что 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. Эти данные свидетельствуют о значительном

угнетении репаративных процессов у больных с язвенно-неопластическим процессом. У этих же пациентов в динамике наблюдения наблюдался медленный и неинтенсивный рост показателя. Между тем, на всех этапах исследования его величина была достоверно меньше, чем в сравниваемых группах больных, что указывает на выраженное угнетение продукции ФРФО не только за счет неопластического процесса, но и за счет большой хирургической травмы и последующей химиотерапии. 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 происходи 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 отличие от предыдущих групп больных, 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. Таким образом, ФРФО является маркером активности регенеративных процессов, что является весьма важным моментом при язвенно-некротическом процессе, при котором механизмы деструкции слизистой оболочки толстой кишки преобладают над регенераторными.

При анализе параметров липидного обмена оказалось, что исходные значения ОХ у представителей группы 1 были статистически достоверно ниже, чем в контроле, что, по нашему мнению, обусловлено активностью пролиферативного процесса. В дальнейшем отмечено постепенное снижение величины данного показателя. В группе 2 исходное значение ОХ было идентичным с группой здоровых, но в отличие от группы 1 при

динамическом исследовании отмечено плавное его увеличение, что, по нашему мнению, связано с активностью репаративных процессов на хирургическом этапе лечения, требующем не только высоких затрат энергии, но и строительного материала для инициации репарирующихся тканей. Исходные значения ОХ в группах 3-5 были статистически выше, чем в контроле. В группе 3 в течение всего периода наблюдения отмечена динамика наращивания концентрации холестерина, причем его уровень в этой группе достоверно превосходил группу 2 на всех этапах исследования. В группе 4 динамика и величина прироста ОХ были менее значимыми, чем в группе 3. В группе 5, напротив, в отличие от группы 3 имело место достоверное отличие, начиная с этапа 3. Таким образом, активность пролиферативного неопластического процесса и последующего лечения, определяется большей потребностью в энергетических затратах, что свидетельствует о значительно более низких уровнях ОХ. Величины ОХ, соответствующие нормативным значениям у представителей группы 2 обусловлено, по нашему мнению, с активностью репаративных процессов. Группа 3 демонстрирует признаки, указывающие на прогрессирование атеросклероза, а комплексное лечение в группе 5 – неспособность такого лечения снижать ОХ и, соответственно, тормозить прогрессирование атеросклеротических процессов. При изучении динамики ТГ крови в группе 1 отмечена тенденция снижения его уровня. В группе 2 исходная гипертриглицеридемия удерживалась в относительно стабильном состоянии на протяжении всего периода исследования. В группе 3 и 4 уровень ТГ при исходном определении был выше, чем в группе 2 и в процессе исследования не претерпел значимых отличий. В группе 5 отмечена тенденция снижения исходного уровня ТГ. Исходные концентрации ХС ЛПВП во всех группах больных были достоверно ниже, чем в контроле. В группе 1 отмен прирост, в группе 2 – снижение, в группе 3 – без динамики, в группах 4 и 5 – увеличение. Во всех группах наблюдения исходные величины ХС ЛПНП были достоверно выше, чем в группе здоровых. Вместе с тем, в группах 3-5

величины ХС ЛПНП превосходили группы 1 и 2. В группе 1 отмечен значительный регресс ХС ЛПНП, в группе 2 регресс, сменился восстановлением концентрации до исходной, в группе 3 отмечена тенденция повышения, а в группе 4 – тенденция снижения. Только в группе 5 установлен достоверный регресс ХС ЛПНП по отношению к исходной величине, однако по сравнению с группой здоровых концентрация на 4-м этапе исследования двукратно превышала аналогичный уровень у здоровых. В группах больных исходный уровень ХС ЛПОНП трехкратно превосходил уровень здоровых. В группе 1 отмечена достоверная редукция ХС ЛПОНП, в группе 2 – регрессия сменилась ростом, в группе 3 отмен уверенный рост показателя, в группе 4 интенсивность нарастания была меньше, а в группе 5 отмечен регресс величины данного показателя. Среди типов дислипидемии, наиболее частыми являлись IIa и IIb. Второе место занимал тип III. На финальном этапе исследования проведена оценка частоты достижения оптимальных значений липидограммы, которая показала наибольший процент у представителей 1-ой и 5-ой групп. Следует отметить, что причинами таких результатов были в группе 1 активность пролиферативных процессов, а в группе 5 включение в комплексную лечебную программу сеансов ИНБГТ, обладающую доказанным эффектом понижения атерогенных фракций липопротеидов.

В 1-ой группе больных сывороточный уровень инсулина при исходном определении был достоверно ниже, чем в контроле, но в течение периода наблюдения вырос до аналогичного значения у здоровых и удерживался на данном уровне на протяжении всего периода исследования. В группах 2-5 исходная величина инсулина была достоверно выше, чем в контроле. Во 2-ой группе вначале наблюдался прирост показателя, а в последующем его снижение. В группе 3 колебания уровня инсулина оказались не существенными в пределах 29,59-32,16. В группе 4 стабильный уровень инсулина на этапах 1-3 сменился достоверным снижением на 4-м этапе, а в 5-ой группе интенсивность такого снижения была более выражена.

Концентрация С-пептида в группе 1 несущественно превышала нормативные значения, но с течением времени увеличивалась до этапа 3, а в последующем снизилась. Похожая тенденция изменений имела место и в группе 2, однако исходный показатель быть достоверно выше не только группы здоровых, но и аналогичного показателя в группе 1. В группах 3-5 исходные значения превышали не только контроль, но и уровень в группах 1 и 2. В процессе наблюдения в этих группах наблюдалось литическое понижение уровня эндогенного инсулина, причем более значительное в группе 5. Исходный уровень гликированного гемоглобина в группе 1 был достоверно меньше контрольной группы и в ходе динамического наблюдения отмечен его рост на этапах 2-3 с последующим достоверным снижением на этапе 4. В группе 2 исходная концентрация гликированного гемоглобина достоверно превосходила группу контроля. В этой группе на этапах 1-2 наблюдался вначале рост, а затем плавное снижение. Но даже к концу исследования величина данного показателя не достигла оптимальных значений. В группах 3-5 максимальный уровень НвА1С определялся в группе 5, при этом, если в группе 3 вначале отмечался рост НвА1С, а только затем его спад, то в группе 4 с 1 по 4 этапы прослеживался регресс величины данного показателя, а в группе 5 он имел значительно более интенсивный характер с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина к концу исследования. В группе 1 индекс НОМА. В последующем в этой же группе отмечен вначале рост, а затем на этапах 3-4 – снижение не только для уровня здоровых, но и ниже. В группе 2 исходная величина статистически достоверно превосходила контроль. Вначале происходил рост на этапах 1-2, а затем снижение на этапах 3-4. В группе 3 исходная величина индекса НОМА достоверно превосходила группу контроля, но в последующем наблюдалось достоверное (от этапа к этапу) увеличение. В группе 4 исходная величина индекса НОМА также достоверно была выше, чем в контроле, но в динамике происходило постепенное снижение, так не достигшее по результатам лечения на 4-м этапе аналогичных значений в группе контроля. В группе 5 исходная

величина индекса НОМА также, как и в группах 3 и 4, превосходила контроль и в процессе наблюдения отмечено статистически достоверное снижение. Вместе с тем, несмотря на то, что индекс НОМА на 4-м этапе так и не достиг контрольных значений, в этой группе его величина максимально приблизилась к здоровым, хотя и имела достоверные отличия от них.

Уровень мочевой кислоты крови и его клиренс являются одним из важных элементов, отражающих состояние метаболических процессов. Как оказалось, исходные параметры мочевой кислоты крови во всех группах наблюдения статистически достоверно превосходили контроль, однако в 1-ой группе ее концентрация была достоверно выше, чем в группах 2-5. По нашему мнению, это может быть связано с процессами неоплазии и быстрого разрушения (некроза, лизиса) опухолевых клеток. Данный феномен описал в литературе под названием «вторичной» гиперурикемии. У онкологических больных уровень мочевой кислоты как правило превышает нормальные значения, у ряда больных описаны случаи возникновения приступов подагры. Следует отметить, что на фоне лечения, в т.ч. хирургического, отмечен значительный регресс величины данного показателя, обусловлены, по нашему мнению, как удалением опухолевого участка кишки, так и уменьшения выраженности некротических и воспалительных процессов в стенке. В группе 2 существенной динамики уровня мочевой кислоты не отмечено. В группе 3, 4 и 5 прослеживается отчетливая регрессивная динамика, практически до уровня здоровых лиц. При изучении клиренса мочевой кислоты следует отметить, что его исходная величина статистически достоверно ниже. Особенно низкий клиренс был характерным для пациентов группы 1, несколько выше – для группы 2. Исходные клиренсовые величины в группах 3-5 были однотипными. Однако, если в группе 3 динамика клиренса отсутствовала, то в группе 4 был несущественный прирост, а в группе 5 достоверное увеличение.

Как оказалось, на эффективность лечебных мероприятий у представителей 1-ой группы оказывали достоверное влияние уровень

секреторного муцина 5-го типа, наличие эндоскопических и гистологических признаков малигнизации; у больных 2- частота обострения ЯК более 5 раз в год, у больных 3-ей группы – частота обострений 5 и более за год и наличие коагулопатии, у представителей 4-ой группы – длительность ЯК более 5 лет, коагулопатия и персистенция вирусной инфекции, у лиц 5-ой группы – длительность ЯК более 5 лет, коагулопатия и персистенция вирусной инфекции. В 1-ой и 2-ой группах не установлены классы лекарственных средств, оказывающие достоверное (доказанное) влияние на эффективность лечебных мероприятий. 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. У представителей 1-ой группы на эффективность лечения влияли вязкость крови, концентрация фибриногена крови. Во 2-ой группе таковыми являлись уровень лейкоцитов в периферической крови, в 3-ей – СРБ, туморнекротический фактор, ФК, в 4-ой группе – СРБ, туморнекротический фактор, ФК, тромбоксан А2, оксид азота, в 5-ой группе – ФК, НСТ, ТхА2, оксид азота, вязкость крови, Ф, Тр, ФРФО.

Одной из наиболее частых причин 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-инфекций. Основными возбудителями, обеспечивающими неэффективность терапии, явились вирус простого герпеса, клостридиальная инфекция, реже – ЦМВ и инфекция Эпштейн-Барр.

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 аминосаллициловой кислоты, которые назначали в оральной форме и/или в виде локальных форм (пасты, клизмы, гели) для ректального введения. Абсолютное и относительное количество выживших в группах наблюдения 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. Однако выживаемость является не единственным показателем успешности лечения. В связи с чем, мы оценили частоту достижения полной клинической и эндоскопической ремиссии. Оказалось, что в группе 1 она составила 25,0%, в группе 2 – 41,7%, а в терапевтических группах увеличивалась пропорционально присоединению локальных или системных реабилитационных мероприятий, таким образом достигнув максимума в группе 5.

При анализе частоты выживших больных через 5 лет наблюдения оказалось, что в 1-ой группе таковой составил 18,6%. При этом частота критерия «ухудшение» и «без перемен» 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). В

отличие от предыдущей 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 нее, 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».

5-ти летняя выживаемость больных осложненным и резистентным ЯК с признаками кишечной малигнизации была самой низкой среди всех групп (18,6%). Выживаемость больных «хирургической группы» (2-я группа) составила 54,1%, что в 4 раза больше, чем в группе «малигнизирующего» варианта коли. Выживаемость больных «терапевтических» групп (3-5 группы) была выше и составила 68,9; 80,0 и 90,4% соответственно. Рост выживаемости в группах 3-5 происходил пропорционально увеличению числа компонентов адъювантного лечения (озонотерапия и ИНБГТ).

Если во 2-ой и 3-ей группах частота данных осложнений составила во 2-ой группе 9,3 и 6,9% соответственно, то в 3-ей 4,4 и 2,2%, а в 4-ой и 5-ой – 2,2 и 0, и 2,4 и 0%. Полученные данные свидетельствуют не только о более тяжелом течении ЯК именно во 2-ой группе, но и о более низких дозах и кратности введения (циклофосфан) у представителей 4-ой и 5-ой групп. Это в свою очередь свидетельствует о том, что включение локальной озонотерапии и ИНБГТ на реабилитационных этапах лечения позволило снизить дозу и кратность введения иммунодепрессантов, что является позитивным

моментом, свидетельствующем о более продолжительном ремиссионном периоде в группах 4 и 5.

Транзиторная тахикардия как один из нежелательных (побочных) эффектов, имела место только в 5-ой группе наблюдения (11,9%), что является отражением компенсаторной реакции кардиогемодинамики на состояние гипоксии. Тахикардия, как ответная реакция на гипоксию в 5-ой группе больных была временной, развивалась в первые 3-5 сеансов ИНБГТ и самопроизвольно исчезала после развития устойчивой адаптации к гипоксии приблизительно к середине проведения курса. В группе 3 частота локальной инфекции равнялась 11,6%, в 4-ой – 6,7%, в 4-ой – 4,4%, в 5-ой - 0%. Такая динамика является отражением как наступления более ранней ремиссии, так и более быстрого снижения стартовой дозы инфликсимаба до поддерживающей. Такие результаты, по нашему мнению, были достигнуты за счет включения в комплексную лечебную программу локальной озонотерапии и гипокситерапии, как средств, позволяющих продлить (удлинить) период ремиссии и снизить активность язвенно-некротического процесса при активации ЯК. Нарушения сердечного ритма в группах наблюдения имели различную частоту, от 11,6% в группе 2 до 0 в группе 5. По нашему мнению, это связано с активностью ЯК и способности локальной озонотерапии и ИНБГТ пролонгировать ремиссионный период. Диспепсический синдром был преимущественно обусловлен негативным воздействием либо системных ГКГ, либо высоких дозировок производных 5 аминосаллициловой кислоты на слизистую оболочку желудка. Снижение частоты диспепсии на фоне подключения в комплексную терапию вначале озона (8,8%), а затем гипокситерапии (0%), по нашему мнению, позволило перевести пациентов на более низкие дозы препаратов либо использовать интермиттирующий режим их приема. По результатам нежелательных явлений в группе 3 по сравнению с группой 2 было на 16,7% меньше побочных явлений, а в группе 4 по сравнению с группой 3 – на 13,4%, а в группе 5 по сравнению с группой 4 – на 7,5%.

При анализе показателей качества жизни оказалось, что 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. 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. 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 ПБ 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. ПОЗ является совокупностью нескольких показателей физического, психологического и социального показателей. Его величина в 1-2 группе была двукратно ниже, чем у здоровых людей. ПЖ имел очень близкие значения к показателю ПОЗ и аналогичные изменения в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения/реабилитации. ПСФ в 1-2 группах была ниже контроля на 50%. ПРЭФ – 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. ППЗ – показатель психологического здоровья в «хирургических»

группах больных 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 ТНФ-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 ТхА2) над вазодилаторами (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 озоно- 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 предсуществующей 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 истечении 10 дней. После окончания базисного лечения, поддерживающие сеансы гипокситерапии рекомендуются к проведению 4 раза в год по стандартной методике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАТр	- время адгезии тромбоцитов
ВЗК	- воспалительные заболевания кишечника
ГКГ	- глюкокортикоидные гормоны
ИАН	- индекс активации нейтрофилов
ИНБГТ	- интервальная нормобарическая гипокситерапия
ИЛ	- интерлейкины
ПТИ	- протромбиновый индекс
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РФ	- ревматоидный фактор
СРБ	- С реактивный белок
САДТр	- степень адгезии тромбоцитов
САГТр	- степень агрегации тромбоцитов
ЭТ-1	- эндотелин 1
Ф	- фибриноген
ФРФО	- фактор роста фибробластов
ФЧ	- фагоцитарное число
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	- цитомегаловирусная инфекция
ФК	- фекальный кальпротектин
ЯК	- язвенный колит
ANA	- антинуклеарные антитела
5-АСК	- производные 5 аминосаллициловой кислоты
М	– среднее значение

m	– ошибка среднего значения
mUC 5 AC	- секреторный муцин 5-го типа
NO	-оксид азота
PgI2	- простагландин I2
p	– критерий достоверности
TxA2	- тромбоксан A2
TNF-альфа	- опухоленекротический фактор альфа
χ^2	– критерий хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдулганиева, Д. И. Гастроэнтерологические проблемы при ревматических заболеваниях / Д. И. Абдулганиева, И. Г. Салихов // Практическая медицина. – 2011. – Т1. – С. 89-95.
2. Абдулхаков, С. Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Абдулхаков, Р. А. Абдулхаков // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2009, Т. 2, Вып. 1. - С. 32–41.
3. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; пер. с нем. А. А. Шептулина. -М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - 500 с.
4. Александрова, Т. В. Механизмы адаптационного эффекта нормобарической гипокситерапии / Т. В. Александрова, Г. Н. Пономаренко, А. О. Иванов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2003. -№ 6 .- С. 9-12.
5. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
6. Алехина, С. П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С. П. Алехина // Н. Новгород. – 2003. - 240 с.
7. Алехина, С. П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С. П. Алехина, Т. Г. Щербатюк. - Н. Новгород: Изд-во «Литера», 2003. - 240 с.
8. Асанов, Э. О. Гемодинамический ответ на непрерывно нарастающую гипоксию: возрастные особенности / Э. О. Асанов // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2006. – №2. – С. 191-194.
9. Ахмедов, В. А. Практическая гастроэнтерология: рук. для врачей / В. А. Ахмедов // М.: МИА, 2011. - 416 с.
10. Барановский, А. Ю. Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина, А. Г. Харитонов // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - № 2. - С. 63–69.
11. Барановский, А. Ю. Можно ли предвидеть неблагоприятное течение язвенного колита? / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина, А. Г. Харитонов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова. – 2012. – Т. 4, №1. – С. 41-47.
 12. Билецкий, С. В. Гипоксически-гиперкапнические тренировки в кардиологии / С. В. Билецкий, А. И. Гоженко. - Черновцы, 2007. - 148 с.
 13. Белоусова, Е. А. Медиаторы воспаления при язвенном колите и болезни Крона / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина // Международный мед. обзор. – 1993. - № 5. – С. 378.
 14. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова // Тверь : «Триада», 2002. - 128 с.
 15. Белоусова, Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // Фарматека. - 2013. - №2. - С.42-46.
 16. Бобылева, О. В. Особенности микроциркуляции у практически здоровых людей при острой гипоксии и в курсе интервальной гипоксической тренировки / О. В. Бобылева, О. С. Глазачев // Физиология человека. - 2008. -Т. 34. № 6. - С. 92-99.
 17. Бойко, Т. И. Воспаление и эндотелиальная дисфункция при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / Т. И. Бойко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - № 5. - С. 54-56.
 18. Бойко, Т. Й. Якість життя хворих на хронічні запальні захворювання кишечника в динаміці лікування / Т. Й. Бойко, Т. М. Толстикова, М. В. Стойкевич // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 5 (61). – С. 36–40.
 19. Борота, А. В. Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника / А. В. Борота, А. А. Борота, Е. В. Онищенко//

- Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. колопроктол. – 2019. - № 29(2). – С. 23-26.
20. Братик, А. В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С. 12-18.
 21. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації) // О. В. Коркушко, Т. В. Серебровська, В. Б. Шатило и др. // К.: 2010. – 30 с.
 22. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и др. // Кардиология в Беларуси. - 2013, № 5 (30). - С. 19-38.
 23. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии / В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, Е. Б. Филиппова и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. - 2014. - №4(48). – С. 158-163.
 24. Влияние гипоксических тренировок на состояние автономной нервной системы у лиц пожилого возраста, больных ХОЗЛ / Э. О. Асанов, А. С. Свиницкий, Л. Г. Полягушко и др. // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017. - №1. – С. 31-36.
 25. Веселов, В. З. Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона. Эндоскопические индексы активности / Веселов В.В., Васильченко А.В. // Клиническая эндоскопия. – 2006. – № 3 (9). – С. 15–17.
 26. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская, Г. В. Дужак и др. // Журнал АМН України. - 2009, Т.15. - №3. - С. 488-499.

27. Воробьев, Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф // М.: Миклош, 2008. - 400 с.
28. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство / Под ред. Й. Разенака и С. И. Ситкина. - Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2012. - 88 с.
29. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А. В. Ткачёв, Л. С. Мкртчян, К. Е. Никитина, Е. И. Волынская // Практическая медицина. – 2012. – № 58. – С. 17-22.
30. Воспалительные заболевания кишечника / Дэниэл Дж. Штайн, Реза Шейкер // М.: Гэотар-Медиа. – 2019. – 33 с.
31. Вязкостно-клеточные изменения параметров периферической крови в условиях сочетанной патологии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, И. С. Евтушенко // Университетская Клиника. - 2017, Т. 1., №4 (25). – С. 70-75.
32. Глазачев, О. С. Технологии коррекции психофизиологических функции и повышения резерва человека: реализация принципов адаптационной медицины / О. С. Глазачев // Вестник международной академии наук. - 2013. - №1. – С. 45-54.
33. Глазачев, О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике / О. С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. - №3(279). – С. 21-24.
34. Голованчикова, В. М. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника / В. М. Голованчикова // Рос. мед. вести. - 2009. - № 3. - С. 29-37.
35. Голышева, Н. Ю. Качество жизни пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Голышева Н. Ю., Мешалкина Г. А. // Лечащий врач. - 2010. - № 9. - С. 85–89.
36. Голованчикова, В. М. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника / В. М. Голованчикова, О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин // Рос. мед. вести. - 2009, Т. 14, № 3. - С. 29-37.

37. Голофеевский, В. Ю. Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника / В. Ю. Голофеевский, С. И. Ситкин // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 15-17.
38. Горанчук, В. В. Гипокситерапия / В. В. Горанчук, Н. И. Сапова, А. О. Иванов. - СПб.: ООО «Элби-СПб», 2003. - 536 с.
39. Григорьев, П. Я. Справочное руководство по гастроэнтерологии / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. - М.: Мед. информ. агентство, 1997. - 480 с.
40. Григорьева, Г. А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина, И. Б. Репина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2002. - № 5. - С.34-39.
41. Григорьева, Г. А. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина // Фарматека. - 2011. - №15. -С. 44-49.
42. Дисрегуляция иммунного ответа на индигенную микрофлору у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника / М. Г. Ипатова, П. В. Шумилов, Ю. Г. Мухина и др. // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 45-49.
43. Досвід використання інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у здорових літніх людей з різною руховою активністю / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. О. Іщук, Т. В. Серебровська // Спортивна медицина. – 2008. – № 1. – С. 148-156.
44. Дорофеев, А. Э. Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта / А. Э. Дорофеев // Норд-Пресс, 2009. – 366 с.
45. Дорофеев, А. Э. Внекишечные проявления у больных воспалительными заболеваниями кишечника // Заболевания кишечника / А. Э. Дорофеева, Т. Д. Звягинцевой, Н. В. Харченко. - Донецк, 2010. - С. 254-275.
46. Дорофеев, А. Э. Новые возможности оценки эффективности терапии у больных неспецифическим язвенным колитом / А. Э. Дорофеев, Е. Н. Кирьян // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - №4(78). - С. 55-60.

47. Єгорова, С. Ю. Імунологічна реактивність у хворих на неспецифічний виразковий коліт в залежності від стану мікробіоценозу товстої кишки / С. Ю. Єгорова, В. Є. Кудрявцева, Л. В. Тропко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 61–63.
48. Ельчанинова, С. А. Влияние интервальной гипоксической тренировки на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов / С. А. Ельчанинова, И. В. Смагина, Н. А. Кореньяк // Физиология человека. - 2003. - Т. 29, №3. - С. 72-75.
49. Зайцева, Н. В. Имунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза / Н. В. Зайцева, Д. В. Ланин, В. А. Черешнев. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. – 236 с.
50. Захарова, Н. О. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / Н. О. Захарова, Е. В. Кирилина // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, № 5/6. – С. 15–17.
51. Звягинцева, Т. Д. Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита: поражения печени и методы коррекции / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глущенко // Ліки України. - 2011. - № 3 (149). - С. 76-80.
52. Зміни судинної мікроциркуляції під впливом курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з ішемічною хворобою серця / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. Ю. Лішневська та ін. // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №3. – С. 13–19.
53. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов // Москва. – 2003. - 288 с.
54. Иванов, Ю. И. Статистическая обработка результатов медико–биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю. И. Иванов, Р. Н. Погорелюк. – М. : Медицина, 1990. – 224 с.
55. Игнатенко, Г. А. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция у молодых больных гипертонической болезнью и стабильной стенокардией

- / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2016. - №4. - С. 26-29.
56. Изменение цитоморфологических параметров периферической крови в условиях сочетанной кардиальной патологии / И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, К. С. Щербаков и др. // Университетская Клиника. - 2017, Т. 1. - №3 (24). – С. 145-150.
57. Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило та ін. // Фізіологічний журнал. - 2007. - №2. - С. 16-24.
58. Ишеков, А. Н. Динамика адаптационного процесса кардиореспираторной системы к нормобарической гипоксической гипоксии / А. Н. Ишеков, И. Г. Мосягин // Успехи соврем. естествознания. - 2008. - №5. - С. 45-49.
59. Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксигиперокситерапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.
60. Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця / В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 49–53.
61. Иммунный ответ к кишечной микробиоте при воспалительных заболеваниях кишечника / Д. Д. Мухаметова, Д. И. Абдулганиева, О. Д. Зинкевич и др. // Практическая медицина. – 2014. - №1(77). – С. 103-107.
62. Иммунологические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей и их клиническое значение / Е. А. Корниенко, Е. А. Ломакина, Н. М. Калинина и др. // Вопросы практической педиатрии. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 42-47.
63. Исследование морфо-физиологических свойств эритроцитов у детей с болезнью Крона / Шереметьев Ю. А., Поповичева А. Н., Левин Г. Я., Федулова Э. Н. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –

2018. – Вып. 149, № 1. – С. 12-18.

64. Капуллер, Л. Л. Морфологические особенности раковых опухолей, возникающих на фоне хронического неспецифического язвенного колита / Л. Л. Капуллер, Т. Л. Маринушкин, Н. В. Костенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 4. – С. 58-64.
65. Кардиопротективная терапия у больных безболевым ишемией миокарда в условиях кардиометаболической коморбидности / Г. А. Игнатенко, А. С. Дзюбан, И. В. Мухин и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. - №1. – С. 55-61.
66. Кирилина, Е. В. Средний объем тромбоцитов как прогностически неблагоприятный маркер у гериатрических больных ишемической болезнью сердца, осложненной фибрилляцией предсердий / Е. В. Кирилина // Аспирантский вестник поволжья. – 2014. – № 5/6. – С. 10–14.
67. Кетлинский, С. А. Цитокины. / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. - СПб : Фолиант, 2008. — 552 с.
68. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. - №25 (2). – С. 40–55.
69. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенного колита / А. Г. Харитонов, Э. А. Кондрашина, А. Ю. Барановский и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №3. - С. 22-26.
70. Кляритская, И. Л. Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника / И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк // Крымский терапевтический журнал. – 2014. - №2. – С. 38-60.
71. Ковальчук, Л. В. Иммунология: практикум : учеб. пособие / под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатьевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа,

2014. - 174 с.

72. Козлова, И. В. Озонотерапия в лечении рефрактерных форм обострений язвенного колита / И. В. Козлова // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2016. - № 3. - С. 115-116.
73. Колчинская, А. З. Интервальная гипоксическая тренировка в спорте высших достижений / А. З. Колчинская // Спортивная медицина. - 2008. - №1. - С. 9-14.
74. Комаров, Ф. И. Неспецифический язвенный колит / Ф. И. Комаров // Москва: ООО Медицинское информационное агентство. - 2008. - 256 с.
75. Конович, Е. А. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона / Е. А. Конович, И. Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - Т. 19, № 5. - С. 72-77.
76. Коркушко, О. В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, В. Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. - 2004. - № 2. - С. 155-161.
77. Коркушко, О. В. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації). - К.: 2010. - 30 с.
78. Корнеева, О. И. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О. И. Корнеева, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - N.17. - №3. - С.65-71.
79. Костенко, Н. В. Достижимы ли удовлетворительные результаты в хирургическом лечении язвенного колита? / Н. В. Костенко // Колопроктология. - 2006. - № 2. - С. 34-43.
80. Кривошеков, С. Г. Основы гипокситерапии / С. Г. Кривошеков // Новосибирск. - 2008. - 17 с.

81. Кузин, А. В. Артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника / А. В. Кузин, В. Г. Румянцев // Доказательная гастроэнтерология. – 2014. - №3(2). – С. 32-35.
82. Кульчик, А. В. Озонотерапия в современной клинической практике / А. В. Курильчик, Е. В. Смирнова, В. И. Бульда // Практикуючий лікар. – 2016, Т. 5. - №3. – С. 92-93.
83. Кушнир, И. Э. Внекишечные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника / И. Э. Кушнир // Здоров'я України. – 2007. – №7 (1). – С. 64–67.
84. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / А. Я. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман // М. : Медицина, 1988. – 240 с.
85. Лопата, В. А. Гипоксикаторы: обзор принципов действий и конструкций / В. А. Лопата, Т. В. Серебровская // Буковинський медичний вісник. – 2011. - №3. – С. 217-226.
86. Лопата, В. А. Аппаратурное обеспечение технологии гипокситерапии / В. А. Лопата, Т. В. Серебровская // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – №3. – С. 158-161.
87. Мамедова, Л. Н. Новые возможности диагностики язвенного колита / Л. Н. Мамедова, Г. Н. Тарасова // Научная мысль Кавказа. – 2013. - №1. – С. 176-178.
88. Масевич, Ц. Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц. Г. Масевич, С. И. Ситкин // Aqua Vitae. - 2001. - №1. - С. 37-41.
89. Маркова, А. А. Иммуногистохимические показатели при различной локализации неспецифического язвенного колита / А. А. Маркова, Е. И. Кашкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. – Т. XXII. – №5. – С. 56-58.

- 90.Маркова, А. А. Новые возможности в диагностике язвенного колита / А. А. Маркова, Е. И. Кашкина, Г. Н. Маслякова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 2. – С. 35–39.
- 91.Маянская, И. В. Неиммунные и иммунные механизмы, участвующие в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника / И. В. Маянская, А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т.5, №4. – С.14-23.
- 92.Муцины в оценке биологического потенциала опухоли / Г. М. Могильная, В. М. Дурлештер, В. Л. Могильная и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - № 4 (146). – С. 88-92.
- 93.Назарбекова, Р. С. Эффективность препаратов 5 аминосалициловой кислоты (сульфасалазин и салофальк) в поддерживающей терапии у больных левосторонней формой язвенного колита / Р. С. Назарбекова // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2009. - № 2. – С. 210-215.
- 94.Насонов, Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е. Л. Насонов // Фарматека. – 2005. – № 7. – С. 4-7.
- 95.Николаева, А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. - Витебск: ВГМУ, 2015. - 150 с.
- 96.Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г. И. Воробьева, И. А. Халифа. – М. : Миклош, 2008. – 400 с.
- 97.Озон и озонирование: Монография / И. С. Чекман, А. О. Сыровая, В. А. Макаров, и др. / - Х: «Цифрова друкарня №1». – 2013. - 144 с.
- 98.Озонотерапия в лечении рефрактерных форм язвенного колита / И. В., Козлова, А. Н. Субботин, А. В. Сумбаев, К. А. Никишанова, О. П. Семенова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016, Т. 3. - №3. – С. 115-116.
- 99.Особенности микроциркуляции у практически здоровых людей при острой гипоксии и в курсе интервальной гипоксической тренировки //

- Физиология человека. – 2006. – №6. – С. 92–99.
100. Парфенов, А. И. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом / А. И. Парфенов, О. В. Князев, И. Н. Ручкина // CONSILIUM MEDICUM. – 2015. - №8. – С. 47-50.
 101. Первый опыт использования гипоксигиперокситерапии / Е. К. Гогаева, В. В. Лазоришинец, Л. С. Дзахоева, А. Н. Писарев // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2016. - № 3. – С.14-19.
 102. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите / Е. Ю. Валуйских, И. О. Светлова, С. А. Курилович и др. // Бюллетень СО РАМН. - 2009. - № 2 (136). - С. 81-89.
 103. Показатели эндотелиальной функции сосудов у больных неспецифическим язвенным колитом / Н. Р. Рахметов, К. У. Рахметова, Ж. А. Давилова, А. Н. Каржауов // Вестник КазНМУ. - 2016. - №4. - С. 1-5.
 104. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита / А. О. Головенко, И. Л. Халиф, О. В. Головенко, В. В. Веселов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013. - №3. - С.65-73.
 105. Разенак, Й. Воспалительные заболевания кишечника : практ. рук-во / Й. Разенак, С. И. Ситкин. – Freiburg : Dr. Falk Pharma GmbH, 2010. – 80 с.
 106. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - №25(1). – С. 48–65.
 107. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. Ю. Л. Шевченко. – СПб. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 315 с.
 108. Румянцев, В. Г. Местная терапия дистальных форм язвенного колита / В. Г. Румянцев, В. А. Рогозина, В. А. Осина // Consilium-medicum. - 2002. - Т. 4, №1. – С. 14-18.
 109. Румянцев, В. Г. Язвенный колит : рук. для врачей / В. Г. Румянцев. – М.

- : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 424 с.
110. Симаненков, В. И. / Возможности пробиотической терапии при неспецифическом язвенном колите / В. И. Симаненков, А. Н. Суворов, О. И. Соловьева // Вестник Санкт-Петербургского университета – 2016. - Сер. 11. 2009. Вып. 2. – С. 54-60.
 111. Ситкин, С. И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность / С. И. Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2002. - № 1. - С. 15-16.
 112. Ситкин, С. И. Влияние месалазина на заживление слизистой оболочки кишечника при язвенном колите / С. И. Ситкин // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - №5(73). - С. 104-111.
 113. Серебренникова, С. Н. Патопфизиология воспалительного процесса: учебное пособие / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Иркутск: ИГМУ, 2014. – 82 с.
 114. Серебровская, Т. В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия индуцируемый фактор / Т. В. Серебровская // Вестник МАН. - 2006. -№ 1. - С. 29-34.
 115. Серебровская, Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообращение и гемостаз. – 2014. - №1-2. – С. 13-33.
 116. Сергиенко, Е. И. Применение кортикостероидных препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника / Е. И. Сергиенко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5. – С. 70–73.
 117. Сергиенко, Е. И. Хронические воспалительные заболевания кишечника / Е. И. Сергиенко, Т. Д. Звягинцева // Ліки України. – 2010. – № 10. – С. 30–35.
 118. Сергиенко, Е. И. О риске развития колоректального рака у больных неспецифическим язвенным колитом по данным доказательной медицины / Е. И. Сергиенко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. –№ 6. – С. 62–67.

119. Серов, В. В. Воспаление : рук. для врачей / В. В. Серова, В. С. Паукова. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
120. Справочник по колопроктологии под редакцией Шельгина Ю. А., Благодарного Л. А. // «Литтерра». - 2012. - С. 460-522.
121. Сравнительная эффективность и безопасность длительного лечения больных высокого кардиоваскулярного риска в условиях коморбидности / И. В. Мухин, О. В. Колычева, В. Г. Гавриляк, Е. Н. Чеботарева // Университетская Клиника, 2017, 4 (25) Т. 1. – С. 148-153.
122. Средний объем тромбоцитов: взаимосвязи с агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем экспрессии гликопротеинов IIb-IIIa и IV / С.Г. Хаспекова, И. Т. Зюряев, В. В. Якушкин и др. // Биомедицинская химия. – 2014, Т. 60, Вып. 1. – С. 94-108.
123. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Т. И. Бойко, М. В. Стойкевич, Е. В. Колбасина, Е. В. Сорочан // Сучасна гастроентерология. – 2010. - № 1. – С. 9-12.
124. Сташкевич, Д. С. Вклад полиморфизма генов цитокинов IL-1RA, IL-1b, TNFA, IL-10 в вариабельность течения синдрома раздражённого кишечника / Д. С. Сташкевич, Е. Л. Иванова, А. Л. Бурмистрова // Вестник Челябинского государственного университета. - 2013. - № 7 (298). - С. 18-20.
125. Сташкевич, Д. С. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-6, TNFA у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области / Д. С. Сташкевич, А. Л. Бурмистрова, А. А. Кобеляцкая // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. – С. 14-16.
126. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения : учеб. пособие [Текст] / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. — Челябинск : Цицеро. — 82 с.

127. Степанов, Ю. М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. М. Степанов, Н. С. Фёдорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 44–48.
128. Степанов, Ю. М. Сравнительная оценка фекального кальпротектина и других маркеров воспаления у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. М. Степанов, Н. С. Федорова // Запорожский медицинский журнал. – 2010. - №4. – С. 45-50.
129. Степанов, Ю. М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. М. Степанов, Н. С. Федорова // Сучасна гастроентерологія. – 2016. - №2(52). – С. 44-48.
130. Стрелков, Р. Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике / Р. Б. Стрелков // Курортные ведомости. – 2006. – №5. – С. 37–40.
131. Сотников, В.Н., Разживина А.А., Веселов В.В. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. - М.: Экстрапринт, 2006. - 280 с.
132. Третьякова, Ю. И. Особенности состояния эндотелия сосудов у больных язвенным колитом / Ю. И. Третьякова // Пермский медицинский журнал. – 2015. - №1. – С. 24-29.
133. Халиф, И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. - М.: Миклош, 2004. - 88 с.
134. Халиф, И. Л. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей / И. Л. Халиф, Е. А. Белоусова. - М.: Форте принт, 2014. - 40 с.
135. Харитонов, А. Г. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника / А. Г. Харитонов, О. Б. Щукина, Э. А. Кондрашина // Альманах клинической медицины. – 2016. - № 44(6). – С.

734-743.

136. Шилова, О. В. Гипокситерапия в реабилитации / О. В. Шилова // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. - 2005. - №6. - С. 35-39.
137. Шифрин, О. С. Современные подходы к лечению больных неспецифическим язвенным колитом / О. С. Шифрин // Consilium-medicum. - 2002. - Т. 4, № 6. - С.24-29.
138. Шестопалов, А. В. Содержание муцинов (MUC 5 AC, MUC 6) и трефоилового пептида-3 в эндометрии и цервикальном канале женщин с физиологической беременностью / А. В. Шестопалов, Ю. А. Мирошниченко, А. Н. Рымашевский // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12-1. – С. 104-106.
139. Халиф, И. Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника) / И. Л. Халиф // Колопроктология. – 2006. - №2. - С.31-33.
140. Халиф, И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите / И. Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. – Т.16. - №3. - С.58-62.
141. Харитонов, А. Г. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника / А. Г. Харитонов, О. Б. Щукина, Э. А. Кондрашина // Альманах клинической медицины. – 2016. - №44(6). – С. 734-743.
142. Царегородцева, Т. М. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова, Л. Ю. Ильченко // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 69–72.
143. Циммерман, Я. С. Гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. - 800 с.
144. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова, Л. Ю. Ильченко и др. // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 69-72.
145. Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита / Е. А.

- Конович, К. Е. Широких, И. Л. Халиф, М. В. Шапина // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. – Т. 26, №1. - С. 93-98.
146. Цыганкова, Т. Н. Что такое – интервальная гипоксическая тренировка? / Т. Н. Цыганкова // Вестник академии медико–технических наук. -2009. - №2(3). - С. 25-26.
147. Цуркан, С. И. Факторы риска часто рецидивирующего язвенного колита / С. И. Цуркан // Казанский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С. 128-130.
148. Юпатов, Г. И. Применение технологий гипобароадаптации в клинике внутренних болезней (Обзор литературы) / Г. И. Юпатов, Э. А. Доценко, Ю. Г. Юпатов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. - №4. – С. 7-18.
149. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы, этиологии, ранней диагностики и лечения (Обзор литературы) / П. В. Главнов, Н. Н. Лебедева, В. А. Кащенко, С. А. Варзин // Вестник СПбГУ. – 2015. - Сер. 11, Вып. 4. - С. 48-72.
150. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults / D. T. Rubin, A. N. Ananthakrishnan, C. A. Siegel et. al. // Am. J. Gastroenterol. – 2019. - Vol.114. - P. 384-413.
151. Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life / Syrkin A. L., Glazachev O. S., Kopylov F. Y. et al. // Kardiologiya. – 2017. – Vol. 57(5). – P. 10-16.
152. Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia improves cognitive performance and exercise tolerance in elderly / Bayer U., Glazachev O. S., Likar R. et al. // Adv. Gerontol. – 2017. – Vol. 30(2). – P. 255-261.
153. Accuracy of faecal immunochemical test to predict endoscopic and histological healing in ulcerative colitis: A prospective study based on validated

- histological scores / Shi H. Y., Chan F. K. L, Chan A. W. H., et al. // J. Crohns. Colitis. – 2017. – Vol. 11. – P. 1071–1077.
154. Altered expression of mUC 2 and mUC 5 aC in progression of colorectal carcinoma / Xiao-Dong Bu, Nan Li, Xiao-Qiang Tian et al. // World j. gastroenterology. - 2010. – Vol. 16. – P. 4089–4094.
 155. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis / C. Su, J. D. Lewis, B. Goldberg et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 516-526.
 156. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States / Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - 172(9). – P.1169-1227.
 157. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106. – P. 661-673.
 158. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis / Ogata H, Matsui T, Nakamura M. et al. // Gut. – 2006. – Vol. 5. – P. 1255–1262.
 159. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis / L. A. Chebli, L. D. Chaves, F. F. et al.// Inflamm Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16. – P. 613-619.
 160. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications / Mahadevan U., Loftus Jr E.V., Tremaine W.J. et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 311-316.
 161. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis / C. W. Lees, D. Heys, G. T. Ho et al. // Aliment Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26. – P. 411-419.

162. Autoimmune reactions in diseases of the digestive system organs / T. M. Tsaregorodtseva, T. I. Serova, E. V. Vinnitskaia et al. // Ter. Arkh. – 2009. – Vol.81(2). – P. 68-71.
163. Basovich, S. N. Trends in the use of preconditioning to hypoxia for early prevention of future life diseases / S. N. Basovich // Biosci. Trends. – 2013. – Vol. 7(1). – P. 23-32.
164. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis / Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. et al. // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 160. – P. 704–711.
165. Berndtsson I. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis - a prospective study / I. Berndtsson, T. Oresland // Colorectal Dis. – 2003. – Vol. 5. – P. 173-179.
166. Bocci, V. Scientific and medical aspects of ozone therapy: state of the art / V. Bocci // Arch. Med. Res. - 2006. - Vol. 37. - P. 425-435.
167. Bocci, V. The case for oxygen-ozone therapy / V. Bocci // Br. J. Biomed. Sci. - 2007. - Vol. 64. - P. 44-47.
168. Bocci, V. Potentiality of oxygen-ozone therapy to improve the health of aging people / V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // Curr. Aging Sci. - 2010. - Vol. 3. - P. 177-187.
169. Bocci, V. Ozone. A new medical drug / V. Bocc. - Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2011. - 240 p.
170. Brant, S. R. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery / S. R. Brant // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – P. 22-26.
171. Budesonide multimatrix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: A randomised, placebo-controlled trial / Rubin D. T., Cohen R. D., Sandborn W. J. et al. // J. Crohns. Colitis. - Vol. 2017. – Vol.11. – P. 785–791.
172. Cardinale, D. A. Hyperoxia for performance and training / Cardinale D.A., Ekblom B. // J. Sports Sci. – 2018. – Vol. 36(13). – P. 1515-1522.

173. Cassileth, B. Oxygen therapies // *Oncology*. – 2009. - №23(13). - C. 1182-1184.
174. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial / Laharie D., Bourreille A., Branche J. et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 1909–1915.
175. Chaparro, M. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease / M. Chaparro // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2012. – Vol. 35. – P. 971–986.
176. Characterisation of colonic dysplasia-like epithelial atypia in murine colitis / S. Randall-Demllo, R. Fernando, T. Brain et al. // *World J. Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 7, № 22(37). – P. 8334–8348.
177. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: A systematic review with meta-analysis / Qiu X., Ma J., Wang K. et al. // *Oncotarget*. - 2017. – Vol. 8. – P. 1031–1045.
178. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus / B. Bressler, J. K. Marshall, C. N. Bernstein et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148. – P. 1035-1058.
179. Complete resolution of non-necrotizing lung granuloma and pyoderma gangrenosum after restorative proctocolectomy in a woman with severe ulcerative colitis and cytomegalovirus infection / A. Sartini, M. Bianchini, F. Schepis et al. // *Clin. Case Rep*. – 2016. – Vol. 4(2). – P. 195-202.
180. Comparison of endoscopic dysplasia detection techniques in patients with ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis / Bessissow T., Dulai P. S., Restellini S. et al. // *Inflamm. Bowel. Dis*. – 2018. – Vol. 24. – P. 2518–2526.

181. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer / Watanabe T., Ajioka Y., Mitsuyama K. et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151. – P. 1122–1130.
182. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology / Nguyen G. C., Bernstein C. N., Bitton A. et al. // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146. – P. 835–848.
183. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis / Yoon J. Y., Park S. J., Hong S. P. et al. // *Dig. Dis. Sci.* - 2014. – Vol. 59. – P. 829–837.
184. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with ulcerative colitis in a phase 2 trial / Sandborn W. J., Panes J., Zhang H. et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 96–102.
185. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis / Ferrante M., D'Hoore A., Vermeire S. et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1062-1070.
186. Current status of mucins in the diagnosis and therapy of cancer / S. Rachagani, M. P. Torres, N. Moniaux et al. // *Biofactors*. – 2009. – Vol. 35(6). – P. 509–527.
187. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study / M-T. Weng, C.-C. Tung, Yi-S. Lee et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 28-30.
188. Danese, S. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis / S. Danese, C. A. Siegel, L. Peyrin-Biroulet // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39(10), - P. 1095-1103.

189. Dignass, A. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management / A. Dignass // *Journal of Crohn's and Colitis*. - 2012. – Vol. 76. – P. 138-140.
190. Dignass, A. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management / Dignass A. // *J. Crohns Colitis*. - 2012. – Vol.6(10). – P. 991-1030.
191. Dietary iron potentiates on intestinal inflammation in IL-10 deficient mice by selectively altering enteric microbiota / M. Matsuura, B. Liu, I. Carroll // *Gastroenterology*. - 2009. – Vol.136. – P. A247.
192. Different host genetic backgrounds determine disease phenotypes induced by selective bacterial colonization (abstract) / S. C. Kim, S. L. Tonkonogy, C. A. Albright, R. B. Sartor // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. - A512.
193. Differential expression of serum microRNAs in glucocorticoid-resistant patients with ulcerative colitis / J. Luo, Y. Wang, D. Lan et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2018. – Vol.11(2). – P. 936-946.
194. Diversion colitis and pouchitis: A mini-review / K. Tominaga, K. Kamimura, K. Takahashi et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 28. - №24(16). – P. 1734–1747.
195. Deanfield, J. E. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
196. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications / J. S. B. Randall, B. F. Warren, S. P. Travis, N. J. Mortensen, B. D. George // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97. – P. 404-409.
197. De Smet, S. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High / S. De Smet // *Front Physiol.* 2017. – Vol. 8. – P. 347-347.
198. Dorofeev, A. É. Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases / A. É. Dorofeev, O. V. Shvets // *Lik. Sprava*. – 2014. – Vol. 11. – P. 22–29.

199. D'Haens, G. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis / G. D'Haens // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol.132. – P. 763–786.
200. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study / K. H. Katsanos, S. Vermeire, D. K. Christodoulou et al. // *Digestion*. – 2007. – Vol.75. – P. 113–121.
201. Hanauer, S. B. Renal safety of long-term mesalamine therapy in inflammatory bowel disease (IBD) / S. B. Hanauer, C. Verst-Brasch, G. Regalli // *Gastroenterology*. - 1997. - Vol. 112. - A991.
202. Harris, M. S. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis / M. S. Harris, G. R. Lichtenstein // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33. – P. 996–1009.
203. Hollegaard, M. V. Cytokine gene polymorphism in human disease / M. V. Hollegaard, J. L. Bidwell // *Genes and Immunity*. - 2006. - Vol. 7. - P. 269-276.
204. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study / A. Kumar, D. Dey, R. Kochhar, D. K. Dubey // *Ind. J. Aerospace Med.* – 2013. – Vol. 57(1). - P.28-36.
205. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? / R. A. Pinto, J. Canedo, S. Murad-Regadas et al. // *Colorectal. Dis.* – 2011. – Vol. 13. – P. 177-183.
206. Impact of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease patients / M. Issa, A. Vikayapal, M, B, Gracham et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 345-351.
207. Immunological profiling of patients with ulcerative colitis leads to identification of two inflammatory conditions and CD1a as a disease marker / M. Föhlinger, P. Palamides, U. Mansmann et al. // *J. Transl. Med.* – 2016. – Vol.14. – P. 310-312.

208. Intermittent hypoxic–hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients / Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. // *Alzheimers Dement.* - 2017. – Vol. 3(1). – P. 114–122.
209. Innate immunity in inflammatory bowel disease / A. Kaser, E. Nieuwenhuis, L. Glimcher et al. // *Falk symposium.* – 2006. – № 3. - P. 23–40.
210. *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside* / ed. by S. R. Targan, F. Shanahan, L. C. Karp. - 2 nd ed. – Kluwer Academic Publishers, 2003. - 904 p.
211. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease / J. F. Colombel, W. J. Sandborn, W. Reinisch et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362(15). – P. 1383-1395.
212. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study / G. Järnerot, E. Hertervig, I. Friis-Liby et al. // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1805-1811.
213. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study / Sjoberg M., Walch A., Meshkat M. et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18(2). – P. 212-218.
214. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy / R. Monterubbianesi, A. Aratari, A. Armuzzi et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2014. – Vol. 8(8). – P. 852-858.
215. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial / Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 13-15.
216. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): A mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial / Williams J. G., Alam M. F., Alrubaiy L. et al. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 1. – P. 15–24.

217. International Salofalk OD Study Group. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis / W. Kruis, L. Jonaitis, J. Pokrotnieks et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2011. - Vol. 33, №3. - P. 313-322.
218. Interval hypoxic-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome / O. S. Glazachev, L. A. Zvenigorodskaya, E. N. Dudnik et al. // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 7. - P. 51-56.
219. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability / Owczarek D., Cibor D., Głowacki M.K., Rodacki T., Mach T. // *World J. Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 20(1). - P. 33-63.
220. Intracardiac thrombus: diagnosis, complications, and management / Egolum U.O., Stover D.G., Anthony R. et al. // *Am. J. Med. Sci.* - 2013. - Vol. 345. - P. 391-395.
221. Irving, P. M. Thrombosis and inflammatory bowel disease / P. M. Irving, K. J. Pasi, D. S. Rampton // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - V. 3. - P. 617-628.
222. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort / Lakatos P.L., Vegh Z., Lovasz B.D. et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2013. - Vol.19, N5. - P. 1010-1017.
223. Eaden, J. A. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis / J. A. Eaden, K. R. Abrams, J. F. Mayberry // *Gut.* - 2001. - Vol. 48. - P. 526-535.
224. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, J-P. Achkar, K. J. Khan et al. // *Am. J. Gastroenterol.* -2011. - Vol. 106. - P. 601-616.
225. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease / Pugliese D., Armuzzi A., Rizzo G. et al. // *Gut.* - 2010. - Vol. 59 (Suppl III). - A13.

226. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis / I. C. Lawrance, A. Baird, D. Lightower et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 15(8). – P. 1248-1255.
227. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis / Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 167–176.
228. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper, R. A. Nordaby, J. O. Vilarino et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2006. – Vol. 5. – P. 4–21.
229. Experience of surgical treatment of patients with resistant and complicated forms of ulcerative colitis / A. V. Borota, N. V. Momot, I. A. Plakhotnikov, A. A. Borota // Klin. Khir. – 2014. – Vol. 7. – P. 26-29.
230. Expression of intestinal MUC17 membrane-bound mucin in inflammatory and neoplastic diseases of the colon / S. Senapati, S. B. Ho, P. Sharma et al. // J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 63(8). – P. 702–707.
231. Evaluation of anti-ulcer and ulcerative colitis of *Sonchus oleraceus* L. / E. A. Alothman, A. S. Awaad, A. A. Safhi et al. // Saudi Pharm. J. – 2018. – Vol. 26(7). – P.956-959.
232. Evaluation of the Upper Gastrointestinal Tract in Ulcerative Colitis Patients / R. Kato, M. Iwamuro, S. Hiraoka et al. // Acta Med. Okayama. – 2018. – Vol. 72(2). – P.105-113.
233. Evaluation of a faecal calprotectin care pathway for use in primary care / Turvill J., O'Connell S., Brooks A. et al. // Prim. Health. Care Res. Dev. -2016. – Vol. 17. – P. 428–436.
234. European Crohn's and Colitis Organisation. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G. Van Assche, A. Dignass, J. Panes et al. // J. Crohns. Colitis. – 2010. – Vol.4(1). – P. 7–27.

235. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis / Patel A., Panchal H., Dubinsky M. C. // *Inflammatory Bowel Dis.* – 2017. – Vol. 23. – P. 1600–1604.
236. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis / W. Y. Mak, A. Buisson, M. J. Jr. Andersen et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2018. – Vol. 63. – P. 1294–1301.
237. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients / Gorgun E., Remzi F.H., Goldberg J.M. et al. // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136. – P. 795-803.
238. Ferrante, M. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis / M. Ferrante, S. Vermeire, K. H. Katsanos // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13(2). – P. 123-128.
239. Freeman, H. J. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease / H. J. Freeman // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14(7). – P. 991–993.
240. Full Clinical and Endoscopic Remission Following Fecal Microbiota Transplant with Moderate-Severe Treatment-Resistant Ulcerative Colitis / M. Laszlo, O. Pascu, M. Laszlo et al. // *Gastroint. Dig. Syst.* – 2014. – Vol. 4. – P. 2-4.
241. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians / Delaney C. P., Dadvand B., Remzi F. H. et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45. – P. 890-894.
242. Functions and regulation of MUC13 mucin in colon cancer cells / B. K. Gupta, D. M. Maher, M. C. Ebeling et al. // *J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49(10). – P. 1378–1391.
243. Gallo, G. Surgery in ulcerative colitis: When? How? / Gallo G., Kotze P. G., Spinelli A. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 32–33. – P. 71–78.
244. Gassull, M. Steroid unresponsiveness in inflammatory bowel disease // *Advanced therapy of inflammatory bowel disease* / M. Gassull, M. Esteve. - London: B.C. Decker, 2001. - P. 133-137.

245. Gisbert, J. P. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis / J. P. Gisbert // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P. 126–137.
246. Giuseppe, S. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of laparoscopy / S. Giuseppe, B. Livia // *World J. Gastroenterol.* - 2013. - Vol. 19, N 16. - P. 2445-2448.
247. Glazachev, O. Optimization of clinical application of interval hypoxic training / Glazachev O. // *Biomed. Eng.* 2013. - 47(3). – P. 134–137.
248. Granulocyte-Monocyte Apheresis in Steroid-Dependent, Azathioprine-Intolerant/Resistant Moderate Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study / G. Imperiali, A. Amato, M. M. Terpin et al. / *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2017. – Vol.17. – P. 1027-1030.
249. Gedhill, T. New and emerging treatments for ulcerative colitis: a focus on vedolizumab / T. Gedhill, K. Bodger // *Biologics.* - 2013. - Vol.7. P. – 12-30.
250. Gonzalez-Lama, Y. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response / Y. Gonzalez-Lama, I. Fernandez-Blanco, A. Lopez-SanRoman // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol. 55(86-87). – P. 1609-1614.
251. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings / McLaughlin S.D., Clark S.K., Thomas-Gibson S., Tekkis P., Ciclitira P.J., Nicholls R.J. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1256-1263.
252. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections / C. M. Surawicz, L. J. Brandt, D. G. Binion et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 478–498.
253. Kane, S. V. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review / S. V. Kane, D. J. Bjorkman // *Rev. Gastroenterol. Disord.* – 2003. – Vol. 3. – P. 210-218.

254. Knights, D. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome / D. Knights, K. G. Lassen, R. J. Xavier // Gut. – 2013, T. 62. - № 10. C. 12-18.
255. Ko, Y. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases / Y. Ko, R. Butcher, R. W. Leong // World J. Gastroenterol. - 2014. - Vol. 7, № 20(5). - P. 1238–47.
256. Korzenik, J. R. Is Crohn's disease due to defective immunity? / J. R. Korzenik // Gut. - 2007. – Vol. 56. – P. 2-5.
257. Kostenko, N. V. Surgical treatment of ulcerative colitis / N.V. Kostenko Springer-Verlag. – 2006. – Vol. 3. – P. 211-222.
258. Kumar, A. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study / Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D. K. // Ind. J. Aerospace Med. – 2013. – Vol. 57(1). – P. 28-36.
259. Kumar, K. M. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study / K. M. Kumar, N. Nachiammai, G. S. Madhushankari // J. Oral Maxillofac Pathol. – 2018. – Vol.22(2). – P.199-203.
260. Lamers, C. Comparative study of the topically acting glucocorticoid budesonide and 5-ASA enema therapy in proctitis and proctosigmoiditis / C. Lamers, J. Meijer, L. Engels // Gastroenterology. - 1991. - Vol. 100. - A223.\
261. Lamet, M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis / M. Lamet // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56. – P. 513-522.
262. Lichtenstein, G. R. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis / G. R. Lichtenstein // Dig. Dis. Sci. – 2016. – Vol. 61(2). – P. 358-370.
263. Lei, Xi. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications / Xi Lei, T. V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, NY 11788, 2009. - 602 p.
264. Lippi, G. Normobaric hypoxia and sports: the debate continues / G. Lippi,

- M. Franchini, G. Ban // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 109(2). – P. 355-356.
265. Lofberg, R. Oral budesonide versus prednisolone in apations with active extensive and left-sided ulcerative colitis / R. Lofberg, A. Danielsson, O. Suhr // *Gastroenterology.* - 1996. - Vol. 110. - P.1713-1718.
266. Longterm infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies / W. Reinisch, W. J. Sandborn, P. Rutgeerts et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 201-211.
267. Long-term results of medical treatment in patients with a severe attack of ulcerative colitis / I. L. Khalif, B. A. Nanaeva, A. O. Golovenko, O. V. Golovenko // *Ter. Arkh.* – 2015. – Vol. 87(2). – P. 34-38.
268. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab / Laharie D., Bourreille A., Branche J. et al. // *Gut.* – 2018. – Vol. 67. – P. 237–243.
269. Low, D. Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research / D. Low, D. D Nguyen, E. Mizoguchi // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1341-1357.
270. Mallette, M. M. The Effects of Hyperoxia on Sea-Level Exercise Performance, Training, and Recovery: A Meta-Analysis / M. M. Mallette, D. G. Stewart, S. S. Cheung // *Sports Med.* – 2018. – Vol. 48(1). – P. 153-175.
271. Management of diagnosis and treatment in ulcerative colitis / C. Klotz, M. Barret, M. Dhooge et al. // *Presse. Med.* – 2015. – Vol. 44(2). – P. 144-149.
272. Marshall, J. K. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis / J. K. Marshall, E. J. Irvine // *Gut.* - 1997. - Vol. 40. - P. 775 -781.
273. Markers of physiological stress during exercise under conditions of normoxia, normobaric hypoxia, hypobaric hypoxia, and genuine high altitude / D. R. Woods, J. P. O'Hara, C. J.al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2017. – Vol.117(5). – P. 893-900.

274. Masaru, S. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / S. Masaru, B. Velio // *Med. Gas. Res.* – 2011. – Vol. 1. – №29. – P. 111-113.
275. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? / Holubar S. D., Larson D. W., Dozois E. J. et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2009. – Vol.52. – P. 187-192.
276. Mindenmark, M. Rulling out IBD estimation of the possible economic effects of preendoscopic screening with F-calprotectin / M. Mindenmark, A. Larsson // *Clin.Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – P. 552-555.
277. Measuring the Energy of Ventilation and Circulation during Human Walking using Induced Hypoxia / M. Horiuchi, Y. Fukuoka, Y. Handa et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol.7(1). – P. 4938.
278. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials / M. Regueiro, Jr E.V. Loftus, A. H. Steinhardt, R. D. Cohen // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 979-994.
279. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease / B. G. Feagan, J. W. D. McDonald, R. Panaccione et al. // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – P.681–688.
280. Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial / F. Carbonnel, J. F. Colombel, J. Filippi et al. // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol.148(4). – S-140.
281. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis / J. P. Gisbert, P. M. Linares, A. G. McNicholl et al. // *Aliment. Pharmacol.Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P. 126-137.
282. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery / Yang Z., Wu Q., Wang F., Wu K., Fan D. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – 36(10). – P. 922-928.

283. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / S. De Iudicibus, R. Franca, S. Martellosi et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(9). – P.1095–1098.
284. Mucins and associated glycan signatures in colon adenoma-carcinoma sequence: prospective pathological implication(s) for early diagnosis of colon cancer / S. R. Krishn, S. Kaur, L. M. Smith et al. // *Cancer Lett.* – 2016. – Vol. 374(2). – P. 304–314.
285. Mucus and adiponectin deficiency: role in chronic inflammation-induced colon cancer / A. Saxena, M. Sh. Baliga, V. Ponemone, K. Kaur et al. // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2013. – Vol. 28(9). – P. 1267–1279.
286. Multicenter case-control study of the risk factors for ulcerative colitis in China / W. Fang, Qin Ou-yang, B. Xia et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2013. - Vol. 19, N 11. - P. 1827-1833.
287. Murch, S.H. Location of tumor necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease / S. H. Murch // *Gut.* - 1993. - Vol. 34 (12). -P.1705-1709.
288. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review / Fumery M., Singh S., Dulai P.S. et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 343–356.
289. Nedelciuc, O. Quality of life in patients with ulcerative colitis / O. Nedelciuc, I. Pintilie, M. Dranga // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – Vol. 116, № 3. – P. 756–760.
290. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial / Ohkusa T., Kato K., Terao S. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 1820-1829.
291. Nguyen, G. C. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients / G. C. Nguyen, J. Sam // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 174–186.
292. Non-*Clostridium difficile* bacterial infections are rare in patients with flares of inflammatory bowel disease / Hanada Y., Khanna S., Loftus E. V. et al. // *Clin.*

- Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 16. – P. 528–533.
293. Normobaric hypoxic conditioning to maximise weight-loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: A systematic review / L. G. Hobbins, S. Hunter, N. Gaoua, O. Girard // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017, - Vol. 7. – P. 12-14.
 294. O'Meara, S. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / O'Meara S., Nanda K.S., Moss A.C. // *Inflamm. Bowel Dis.*- 2014. – Vol. 20. – P. 1–6.
 295. One session of remote ischemic preconditioning does not improve vascular function in acute normobaric and chronic hypobaric hypoxia / M. G. Rieger, R. L. Hoiland, J. C. Tremblay et al. // *Exp. Physiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 132-134.
 296. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomized CORE II study / Travis S. P., Danese S., Kupcinkas L. et al. // *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – P. 433–441.
 297. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies / C. Steenholdt, K. Bendtzen, J. Brynskov, M. A. Ainsworth // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2016. – Vol. 22(8). – P. 1999-2015.
 298. Ozturk, K. Antiviral treatment in patients with cytomegalovirus positive ulcerative colitis / K. Ozturk // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2014. – Vol.15, №5(4). – P. 589-590.
 299. Oussalah, A. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization / A. Oussalah, L. Evesque, D. Laharie, X. Roblin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105(12). – P. 2617-2625.
 300. Papa, A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease / A. Papa, A. Gasbarrini // *Am. J. Gastroenterol.* - 2003. - V. 98. - P. 1247-1251.

301. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal / D. M. Richards, S. A. Hughes, M. H. Irving, N. A. Scott // *Colorectal Dis.* – 2001. – Vol. 3. – P. 223-226. □
302. Patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis frequently have subclinical inflammation in the proximal colon / C. N. Krugliak, D. Rubin T., J. Hart et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 68–74.
303. Pathobiological Implications of Mucin Glycans in Cancer: Sweet Poison and Novel Targets / S. Chugh, V. S. Gnanapragassam, M. Jain et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1856(2). – P. 211–225.
304. Pillet, S. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy / S. Pillet, B. Pozzetto, X. Roblin // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 14.- № 22(6). – P. 2030–2045.
305. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High / S. De Smet, P. van Herpt, G. D'Hulst et al. // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 31, №8. – P. 347-347.
306. PGE2 decreases reactivity of human platelets by activating EP2 and EP4 / P. Smith J., E. V. Haddad, J. D. Downey et al. // *Thromb Res.* – 2010. – Vol. 126, № 1. – P. e23–e29.
307. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis / Cacheux W., Seksik P., Lemann M et al. // *Am. J. Gastroenterol.* - 2008. -103(3). – P. 637-642.
308. Predictors of outcome in ulcerative colitis / M. Waterman, J. Knight, A. Dinani et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2097–20105.
309. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment / L. Benazzato, R. D'Inca, F. Grigoletto et al. // *Dig. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 36. – P. 461-466.
310. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis / G. Van Assche, G.

- D'Haens, M. Noman et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1025-1031.
311. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis / S. Ardizzone, G. Maconi, A. Russo, V. Imbesi et al. // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 47-53.
312. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial / Gionchetti P., Rizzello F., Ferrieri A. et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44(6). – P. 1220-1221.
313. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota / Jess T., Loftus Jr E.V., Velayos F.S. et al. // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 1039-1046.
314. Resident bacterial flora and immune system / L. Biancone, J. Monteleone, Del Vecchio Blanco G. et al. // *Dig. Liver Dis.* – 2002. – Sup. 2. – P. 37–43.
315. Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease / L. Chouchana, C. Narjoz, P. Beaune et al. // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2012. – Vol. 35(1). – P.15-36.
316. Roediger, W. E. Nitric oxide from dysbiotic bacterial respiration of nitrate in the pathogenesis and as a target for therapy of ulcerative colitis / W. E. Roediger // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol.27. – P.531–541.
317. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation / F. Costa, M. G. Mumolo, M. Bellini et al. // *Dig. Liver. Dis.* – 2003. – Vol. 35. – P. 642-647.
318. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E. B. Manukhina, H. Fred Downey, R. T. Mallet // *Experimental Biology and Medicine*. - 2009. – Vol. 3. – P. 133-135.
319. Sartor, R. B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis / *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 390-407.

320. Sartor, R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – H. 577-594.
321. Seah, D. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis / D. Seah, P. De Cruz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol.43(4). – P. 482-513.
322. Second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro et al. // *J. Crohn's Colitis*. – 2012. - №6 (10). – C. 965–990.
323. Sung, C. P. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis / C. P. Sung, M. J. Yoon, Y. T. Jeon // *Korean J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32(3). – P. 383–392
324. Sutherland, L. R. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic in the treatment of ulcerative colitis / L. R. Sutherland, G. R. May, E. A. Shaffer // *Ann. Intern. Med.* - 1993. - Vol. 118. - P.540-549.
325. Sutherland, L. R. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis / L. R. Sutherland, D. E. Roth, P. L. Beck // *Inflam. Bowel. Dis.* -1997. - Vol. 3. - P.5-78.
326. Siegmund, B. What has been confirmed in the treatment of inflammatory bowel disease? / B. Siegmund // *Internist*. – 2010. - Vol. 51. - P. 1492-1498.
327. Second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro et al. // *J. Crohn's Colitis*. – 2012. - №6 (10). – C. 965–990.
328. Serebrovskaya, T. V. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment / T. V. Serebrovskaya // *Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 241(15). – P. 1708–1723.
329. Serebrovskaya, T. V. Individualized Intermittent Hypoxia Training: Principles and Practices / Serebrovskaya T. V. and Lei Xi // In: Xi Lei & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK, 2012, Chapter 24.

330. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis / Fasanmade A.A., Adedokun O.J., Olson A. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 48(5). – P. 297-308.
331. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis / Rutter M., Saunders B., Wilkinson K. al. // *Gastroenterology.* - 2004. – Vol. 126. – P. 451-459.
332. Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements / J. H. Chen, J. M. Andrews, V. Kariyawasam, N. Moran // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol.44(2). – P. 127-144.
333. Schroeder, K. W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study / K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, D. M. Ilstrup // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 1625-1629.
334. Systematic review with metaanalysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease / Derwa Y., Gracie D. J., Hamlin P. J. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 46. – P. 389–400.
335. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management / M. Harbord, R. Eliakim, D. Bettenworth et al. // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2017. – Vol. 2. – P. 769–784.
336. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease / M. Manz, S. R. Vavricka, R. Wanner et al. // *Digestion.* – 2012. – Vol. 86(Suppl. 1). – P. 11-15.
337. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? / Giannotta M., Tapete G., Emmi G., Silvestri E., Milla M. // *Thromb J.*- 2015. – Vol. 13. – P. 14.
338. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases /

- Ananthakrishnan A. N., Cagan A., Gainer V. S. et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 12. – P. 1905–1910.
339. Turner, D. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression / D. Turner // Clin. Gastroenterol.Hepatol. – 2007. – Vol. 5(1). – P. 103-110.
340. Turner, D. Relapsing and refractory ulcerative colitis in children / D. Turner // Dig. Dis. – 2014. – Vol. 32(4). – P. 419-426.
341. Yarur, A. J. Therapeutic Drug Monitoring of Antitumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases / A. J. Yarur, D. T. Rubin // Inflamm. Bowel Dis. – 2015. – Vol. 21(7). – P. 1709-1718.
342. Xiaofa, Qin. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis / Qin. Xiaofa // World J. Gastroenterol. - 2012. -Vol. 18, №15. - P. 1708–1722.
343. Umbilical cord blood mononuclear cell therapy induces clinical remission of steroid-dependent or -resistant ulcerative colitis patients / L. Chen, Y. Gao, Z. Zhang et al. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9(19). – P. 15027-15035.
344. Usefulness of cotreatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy / H. Sokol, P. Seksik, F. Carrat et al. // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 1363-1368.
345. Validation of the Crohn's and Ulcerative Colitis questionnaire in patients with acute severe ulcerative colitis / H. A. Hutchings, L. Alrubiay, A. Watkins et al. // United European Gastroenterol J. – 2017. – Vol. 5(4). – P. 571-578.
346. van Putten J. P. M. Transmembrane Mucins: Signaling Receptors at the Intersection of Inflammation and Cancer / J. P. M. van Putten, K. Strijbis // J. Innate. Immun. – 2017. – Vol. 9(3). - № 281-299.
347. Viebahn-Hänsler, R. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept — guidelines and treatment strategies / R. Viebahn-Hänsler, O. S. L. Fernández, Z. Fahmy // Ozone: Science & Engineering. - 2012. - Vol. 34. - P. 408-424.

348. Vedolizumab a sinduction and maintenance for inflammatory bowel disease: 12-month effectiveness and safety / Christensen B., Colman R. J., Micic D. et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2018. – Vol. 24. – P. 849–860.
349. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy / Burns E.M., Bottle A., Aylin P. et al. // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98. – P. 408-417.
350. Wallace, J. L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal antiinflammatory drug-enteropathy / J. L. World // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(12). – P. 1861–1876.
351. Woitzek, K. Sick or made sick? Recurrent episodes of cutaneous and subcutaneous ulcers, colitis, arthralgia and hair loss... a systemic disease or iatrogenic? / K. Woitzek, F. Dusemund, B. Müller // *Ther. Umsch.* – 2010. – Vol.67(12). – P.629-634.