

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, И.В. Мухин<sup>1</sup>, И.А. Плахотников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Проблема неспецифического язвенного колита (НЯК) обусловлена не только постоянным ростом заболеваемости в России, странах Европы, США и Канаде, но и отсутствием высокоэффективной фармакологической терапии, а также высокой частотой ее неэффективности [1, 8]. Распространенность НЯК колеблется в различных регионах Мира от 21 до 268 случаев на 100 тысяч населения, а заболеваемость от 5 до 15 пациентов на 100 тысяч населения в год [3]. Ретроспективные статистические исследования на протяжении минувшего века свидетельствуют о лавинообразном приросте распространенности язвенного колита в индустриальных регионах – от 40 до 160% каждое десятилетие [4].

Резистентность к лечению такой категории больных обусловлена множеством разнообразных факторов, в том числе и медикаментозной устойчивостью к базисным фармакологическим классам. Медикаментозная резистентность у больных НЯК является существенным фактором, значительно отягощающим течение заболевания, увеличивающим частоту рецидивов, осложнений, способствующим повышению частоты хирургических вмешательств и в целом ухудшающим прогноз [6]. Нередко она приводит к кардинальному пересмотру лечебной стратегии. При формировании медикаментозной резистентности увеличивается частота вынужденных оперативных вмешательств, частота резекций кишечника, сложность и объем операций, усложняется течение послеоперационного и реабилитационного периодов, что суммарно повышает летальность с 8-12% – при использовании только медикаментозной терапии, до 50-60% – при хирургическом или комбинированном лечении. Ситуация еще больше усугубляется тем, что хирургические методы лечения большинством современных исследователей рассматриваются как одно из направлений лечения осложнений НЯК, но не неосложненно го язвенного колита [11].

Критерии медикаментозной резистентности к консервативной терапии до настоящего времени трактуются неоднозначно, а порой и противоречиво, поэтому на современном этапе не существует согласованной системы и четко очерченной тактики лечения при развитии устойчивости. Кроме того, формирование медикаментозной резистентности наряду с отсутствием «золотого стандарта» лечения и ее этапности (последовательности), еще больше усугубляет неопределенность тактики в условиях развития устойчивости к лекарственным препаратам базисного ряда. В этой связи, в ряде крупных колопроктологических клиник, одним из показаний к оперативному лечению относится стероидозависимость, толерантность к терапии иммунодепрессантами, топическими или системными глюкокортикоидными гормонами (ГКГ) или невозможность их дальнейшего использования ввиду выраженных/жизнеугрожающих побочных эффектов. Частота применения хирургической тактики у больных с медикаментозной резистентностью колеблется в пределах 10-15%.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать активность системной воспалительной реакции и возможности ее коррекции в процессе формирования медикаментозной резистентности у больных НЯК.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 174 больных резистентным НЯК, находившихся на обследовании и лечении в колопроктологическом центре Донецкого клинического территориального объединения с 1995 по 2017 годы. Исследование – открытое, проспективное.

Критериями включения в исследование были: наличие клинических, эндоскопических

и морфологических (биопсийных) критериев левостороннего или дистального НЯК, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, медикаментозная резистентность к одному или нескольким базисным классам противоязвенного лечения (системные и/или топические ГКС, препараты аminosаллициловой кислоты, иммунодепрессанты или ингибиторы фактора некроза опухоли альфа), 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, исключающие включение в проект: возраст до 18 и старше 80 лет, «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита, тотальное поражение толстого кишечника, НЯК, осложненный раком толстой кишки, болезнь Крона, острые осложнения НЯК, требующие немедленной хирургической помощи, тяжелая постгеморрагическая анемия, терминальные стадии болезни.

Всем пациентам резистентным НЯК в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки и при помощи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к секреторному муцину 5 типа (моноклональные антитела к mUP 5 aP, «Vector», клон PLN, в разведении 1:75). В толстой кишке процесс трансформации зоны дисплазии связан с появлением отсутствующего в норме mUP 5 AC.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали их в условиях светооптической микроскопии. Риск малигнизации определяли при наличии высокого индекса пролиферативной активности – от 80% до 100% в эпителии слизистой оболочки толстой кишки, а также дисплазии железистого эпителия. Этих пациентов относили к категории высокого риска трансформации НЯК в колоректальный рак. При низком риске интраэпителиальной неоплазии индекс пролиферативной активности колебался от 20% до 50%.

У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции и/или наличия гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака. К данной категории больных относили помимо непосредственных маркеров предрака: распространенный язвенный процесс, частые обострения, наличие семейного анамнеза раза толстой кишки.

Второй группе наблюдения, с низким риском

малигнизации, выполняли стандартное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения, с учетом предшествующей медикаментозной неэффективности. Методом случайной выборки больные с низким риском малигнизации были распределены в 3 однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических ГКГ, препаратов 5-аминосаллициловой кислоты 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 внутрикисечным 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) [9]. Больным 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и интервальной нормобарической гипокситерапией (ИНБГТ). В этой группе, перед началом проведения лечебных сеансов ИНБГТ, выполняли пробу Штанге с целью определения продолжительности последующих компонентов лечебного сеанса. Для определения степени устойчивости организма к гипоксии и выбора режима терапии, всем исходно проводили острую гипоксическую пробу для определения переносимости гипоксии при 13% насыщении кислородом газовой смеси. В случае появления дурноты, головокружения, рвоты, гипергидроза, головокружения, «мушек» перед глазами, тахикардии более 100 в минуту, затруднения дыхания, снижения/повышения давления более 30 мм рт.ст. от исходного, состояние расценивали как непереносимость гипоксии, а пациента из исследования исключали. Сеансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике в режиме 5x5x5 (гипоксикаторы «ГИП 10-1000-0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия) [2].

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

Группы больных были статистически однородными по возрасту, полу, возрасту в дебюте НЯК. Кроме того, группы больных не имели статистически значимых различий с группой здоровых по возрасту и полу.

Эндоскопические исследования осуществляли при помощи ректосигмоидоскопа и фиброколоноскопа фирмы «Олимпус» (Япония). Кар-

тина 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. Тяжесть атаки/обострения НЯК оценивали по методике Truelove-Witts. Тотальную колоноскопию и ирригографию при обострениях НЯК проводили только при отсутствии риска развития осложнений (кровотечения, дилатации, перфорации). Ирригографию выполняли на рентгеновском аппарате «Philips duo diagnost» (Голландия), УЗИ органов брюшной полости – на аппарате «Алока» (Япония).

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. По результатам эндоскопии оценивали тяжесть колита. 1 степень (минимальная): небольшой 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.

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов. На 1-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 проводили хирургические вмешательства с длительным 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 [13]. Форма введения определялась тяжестью состояния больного, предшествующей эффективностью терапии, вариантом и распространенно-

стью течения язвенно-некротического процесса (ГКГ 2 из расчета мг/кг/сутки или гидрокортизон из расчета 10 мг/кг/сутки, внутривенно или преднизолон/метилпреднизолон в оральной форме) и/или будесонид в виде топических ректальных форм (микроклизмы, свечи, пасты) [11]; иммунодепрессанты (метотрексат 30 мг 1 раз в неделю или азатиоприн 50-100 мг/сутки) [12]. Препараты аминосаллициловой кислоты (сульфасалазин 6-8 г/сутки или месалазин 3-4 г/сутки, в том числе ректально при дистальном варианте колита); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб из расчета 5 мг/кг однократно, затем повторно через 2 недели и 6 недель, затем в поддерживающих дозах с индивидуальным режимом введения).

Необходимость в инфузионной терапии на 1-м этапе, а также введения солевых, коллоидных растворов, а также белковых и жировых эмульсий определялась степенью обезвоживания, интоксикации, гиповолемии и гипопротемии. При лихорадочном синдроме, преобладании при осмотре толстой кишки гнойных масс, а также повышении температуры тела дополнительно проводилась антибактериальная терапия цефлоспоридами и метронидазолом. При геморрагическом синдроме вводили дицинон (этамзилат) 750 мг/сутки.

На 2-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 интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ) на реабилитационных этапах лечения.

На 4-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.

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

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.

На каждом этапе обследования выполняли комплекс лабораторного и инструментального исследования с целью оценки эффективности и безопасности терапии.

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.

Определение концентрации интерлейкина 6

и 10 в крови больных и здоровых использовали наборы реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) с использованием твердофазового иммуноферментного анализа на анализаторе RT-2100C (Китай). Концентрацию в крови фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) определяли при помощи наборов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01.

Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. Количественные характеристики групп представлены как среднее  $\pm$  ошибка средней. Сравнение числовых данных групп больных, а

Таблица 1.

Характеристика обследованных больных и здоровых

Характеристика больных и здоровых	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 $\pm$ m, годы)	37,2 $\pm$ 0,51	36,7 $\pm$ 0,30	37,1 $\pm$ 0,22	37,4 $\pm$ 0,41	37,8 $\pm$ 0,47	37,6 $\pm$ 0,10
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	19/24	19/25	18/27	20/25	20/22	13/17
Возраст в начале НЯК, (M $\pm$ m, годы)	35,9 $\pm$ 0,12	36,0 $\pm$ 0,18	36,1 $\pm$ 0,21	35,8 $\pm$ 0,13	35,1 $\pm$ 0,15	
Тяжесть НЯК:	- 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 $\pm$ m, месяцы)	6,9 $\pm$ 0,03	7,0 $\pm$ 0,06	6,7 $\pm$ 0,07	6,6 $\pm$ 0,10	6,8 $\pm$ 0,08	
- системные ГКГ	1(2,3%)	-	-	-	-	
- топические ГКГ	3(6,9%)	2(4,5%)	4(8,9%)	3(6,7%)	3(6,7%)	
Медикаментозная резистентность:	- производные 5 аминosalлициловой 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	28(65,1%)	30(68,2%)	29(65,9%)	31(68,9%)	29(64,4%)	
Медикаментозная:	- 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%)

также больных и здоровых проводилось с применением параметрического t-критерия Стьюдента при соответствии выборок критериям нормального распределения. Также проводился частотный анализ с использованием критерия  $\chi^2$ . При этом статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из таблицы 1, группы больных были гомогенны по возрасту. По этому показателю группы больных статистически не различались от групп здоровых. Среди больных имело место незначительное преобладание женщин. Средняя продолжительность заболевания не превышала обычно 2-х лет. По разным причинам, диагноз в некоторых случаях (диагноз НЯК) был установлен с пролонгацией (поздние сроки обращения, неверная диагностика, лечение от других воспалительных и невоспалительных заболеваний кишечника). Средние сроки резистентности составили 7 месяцев.

У 65% пациентов всех групп имело место среднетяжелое течение НЯК и только у 35% – легкое. Следует отметить, что медикаментозную резистентность имела только часть пациентов в каждой из групп. Среди базисных классов противоязвенного лечения, резистентность чаще была присуща производным 5 аминосаллициловой кислоты (до 25% всех случаев). На втором месте по частоте следовали топические ГКГ, на третьем – иммунодепрессанты и системные ГКГ. Следует отметить, что кроме медикаментозной резистентности у больных имели место и немедикаментозные причины неэффективности терапии, которые мы не рассматривали в данной статье. У 25% больных каждой из групп имела место монорезистентность, т.е. нечувствительность только к одному классу базисной терапии и у 9% – к двум препаратам.

В таблице 2 представлена динамика провоспалительных/противовоспалительных цитокинов в динамике наблюдения под влиянием разных режимов лечения. Исходные 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 TNF- $\alpha$  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, на-

чиная 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 гиперинтерлейкин-10емии 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 TNF- $\alpha$  в 5,5 раз превышал аналогичный параметр у здоровых людей [10], что является отражением гиперергической реакции как на локальный (кишечный язвенно-некротический процесс), так и на системный (аутоиммунный) процесс, а также хирургическое лечение и последующий длительный реабилитационный период в 1-ой и 2-ой группах наблюдения. Так же, как и величина ИЛ-6, TNF- $\alpha$  в 1-ой группе на 2-м этапе имел существенное превышение над исходным уровнем и только начиная с 3-го этапа очень медленно снижался. Во 2-ой группе на 2-м этапе так же, как и в 1-ой группе наблюдался подъем уровня TNF- $\alpha$ , 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 TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  понизился, причем такая постепенная тенденция наблюдалась и далее, вплоть до 4-го этапа. На финальном этапе исследования в этой группе величина показателя TNF- $\alpha$  статистически значимо была меньше, чем аналогичные значения в 1-3 группах. В 5-ой группе больных интенсивное значимое снижение TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  в некоторых случаях обусловлено использованием ингибиторами TNF- $\alpha$ , являющимися патогенетической составляющей терапии больных резистентными формами НЯК.

Таблица 2.

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

Показатели	Этапы наблюдения	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 <sup>11)</sup>	22,6±1,38 <sup>11)</sup>	22,8±1,19 <sup>11)</sup>	21,9±1,38 <sup>11)</sup>	21,5±1,38 <sup>11)</sup>	5,1±0,05
	II	28,1±0,24 <sup>11)12)</sup>	23,2±0,10 <sup>1)11)</sup>	20,8±0,18 <sup>2)5)12)11)</sup>	18,6±0,12 <sup>3)6)8)12)11)</sup>	15,2±0,04 <sup>4)7)9)10)11)12)</sup>	
	III	25,3±0,07 <sup>11)13)15)</sup>	18,7±0,06 <sup>1)15)13)11)</sup>	16,1±0,05 <sup>2)5)11)13)15)</sup>	15,7±0,09 <sup>3)6)11)13)15)</sup>	13,7±0,07 <sup>4)7)9)10)11)13)15)</sup>	
	IV	24,4±0,09 <sup>11)14)16)</sup>	15,1±0,08 <sup>1)11)14)16)17)</sup>	12,8±0,06 <sup>2)5)11)14)16)17)</sup>	10,2±0,02 <sup>3)6)8)11)14)16)17)</sup>	7,3±0,09 <sup>4)7)9)10)11)14)16)17)</sup>	
Провоспалительные цитокины							
TNF-α, пг/мл	I	18,7±0,13 <sup>11)</sup>	19,1±0,10 <sup>11)</sup>	18,5±0,14 <sup>11)</sup>	18,6±0,11 <sup>11)</sup>	18,7±0,12 <sup>11)</sup>	3,3±0,03
	II	26,8±0,15 <sup>11)12)</sup>	21,4±0,13 <sup>1)12)11)</sup>	18,0±0,05 <sup>2)5)11)</sup>	16,4±0,04 <sup>3)6)8)12)11)</sup>	15,7±0,15 <sup>4)7)9)11)12)</sup>	
	III	25,5±0,19 <sup>11)13)</sup>	17,4±0,14 <sup>1)15)11)</sup>	14,5±0,08 <sup>2)5)11)13)15)</sup>	12,4±0,03 <sup>3)6)8)11)13)15)</sup>	10,4±0,08 <sup>4)7)9)10)11)13)15)</sup>	
	IV	17,2±0,09 <sup>11)14)16)7)</sup>	14,2±0,12 <sup>1)11)14)16)17)</sup>	13,5±0,09 <sup>2)11)14)16)</sup>	10,2±0,07 <sup>3)6)8)11)14)16)17)</sup>	7,7±0,04 <sup>4)7)9)10)11)14)16)17)</sup>	
ИЛ-6, пг/мл	I	7,3±0,02 <sup>11)</sup>	7,4±0,05 <sup>11)</sup>	7,5±0,06 <sup>11)</sup>	7,3±0,01 <sup>11)</sup>	7,6±0,02 <sup>11)</sup>	2,1±0,04
	II	14,2±0,09 <sup>11)12)</sup>	11,2±0,07 <sup>1)12)11)</sup>	7,2±0,08 <sup>2)5)11)</sup>	6,2±0,07 <sup>3)6)11)</sup>	5,8±0,04 <sup>4)7)11)</sup>	
	III	10,0±0,07 <sup>11)13)15)</sup>	9,1±0,02 <sup>11)13)15)</sup>	7,0±0,02 <sup>2)5)11)</sup>	5,1±0,02 <sup>3)6)8)11)13)</sup>	4,0±0,08 <sup>4)7)9)11)13)</sup>	
	IV	7,0±0,08 <sup>11)14)16)17)</sup>	6,0±0,07 <sup>11)14)16)17)</sup>	6,0±0,06 <sup>11)14)</sup>	4,0±0,03 <sup>3)6)8)11)14)</sup>	3,0±0,06 <sup>4)7)9)11)14)16)</sup>	

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

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, ассо-

циированного с повышением общего воспалительного фона как за счет активности НЯК, 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 на-

блюдается 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 наблюдали 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, несмотря на столь интенсивное снижение ИЛ-6 в 5-ой группе, его концентрация на 4-м этапе так и не достигла соответствующего значения в группе здоровых. Если основной целью локального введения озона было подавление активности кишечного воспаления, уменьшение воспалительного отека, активация процессов регенерации [5, 9], 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) [14, 15].

## ВЫВОДЫ

1. Представленный дизайн исследования позволил идентифицировать опухолевую трансформацию язвенного колита на ранних стадиях и явился потенциальной причиной резистентности к лечению.

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

3. Гиперергический характер воспалительной реакции может рассматриваться в качестве

одной из потенциальных причин резистентности к базисному противовоспалительному лечению у больных НЯК.

4. Гиперергический характер воспалительной реакции в дальнейшем на фоне лечения (на 3-4 этапах) сменяется угнетением как противовоспалительного, так и провоспалительного компонента. Гипотетически это может являться отражением извращенной классической воспалительной реакции и косвенно свидетельствовать о вторичном иммунодефиците у такой категории больных.

5. 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.

6. У больных 2-ой группы вначале наблюдалась активация воспаления по результатам лабораторных исследований, в последующем сменившаяся медленной регрессией показателей, отображающих активность воспалительной реакции.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, И.В. Мухин<sup>1</sup>, И.А. Плахотников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

В работе проанализированы показатели системной воспалительной реакции и возможности ее коррекции при использовании разных лечебных подходов у больных резистентным неспецифическим язвенным колитом. Установлена гиперактивация воспаления, обусловленная как локальным язвенно-некротическим процессом, так и аутоиммунными реакциями, а также хирургической травмой и течением послеоперационного и реабилитационного периодов. У оперированных больных, в связи с высокой вероятностью малигнизации, гиперергический характер воспалительной реакции обусловлен хирургическими причинами и тяжестью и характером послеопера-

ционных осложнений. Стандартная лечебная противовоспалительная программа не обеспечивает ожидаемого эффективного снижения активного воспаления. При использовании препаратов базисной терапии язвенного колита в сочетании с кишечной озонотерапией и гипокситерапией на этапе длительной реабилитационной программы, получены результаты о максимальном противовоспалительном эффекте такой комбинации у больных резистентным язвенным колитом.

**Ключевые слова:** системная воспалительная реакция, резистентность, неспецифический язвенный колит.

Г.А. Ignatenko<sup>1</sup>, I.V. Mukhin<sup>1</sup>, I.A. Plahotnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk

<sup>2</sup>Donetsk region clinical territorial medical association, Donetsk

**PATHOGENETIC ROLE AND INFLAMMATORY MARKERS DYNAMICS IN THE COURSE OF THE TREATMENT IN PATIENTS WITH RESISTANT NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS**

In this work the parameters of systemic inflammatory reaction and possibilities of its correction, using different treatment approaches in patients with resistant nonspecific ulcerative colitis were analyzed. Hyperactivation of inflammation is established both in local ulcerative process relation and autoimmune reactions, and also surgical injury and course of postoperative and rehabilitative periods. In postoperative patients, because of the high probability of malignancy, hyperergic pattern of inflammatory reaction is surgical causes related and sever-

ity and profile of postoperative complications. Standard treatment anti-inflammatory programme do not show effective decrease of active inflammation. Using background therapy ulcerative colitis drugs together with intestinal ozone therapy and hypoxytherapy at the stage of long-term rehabilitative programme, results of maximal anti-inflammatory effect of this combination in patients with resistant ulcerative colitis are obtained.

**Key words:** systemic inflammatory reaction, resistance, nonspecific ulcerative colitis.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алехина С.П. и др. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород. 2003: 240 с.
2. Коркушко О.В. и др. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації) К. 2010: 30 с.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М. Миклош. 2008: 400 с.
4. Голованчикова В.М. и др. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника. Рос. мед. вести. 2009; 3: 29–37.
5. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. – Москва. 2003: 288 с.
6. Комаров Ф. И. и др. Неспецифический язвенный колит. – Москва: ООО Медицинское информационное агентство. 2008: 256 с.
7. Костенко Н.В. и др. Достижимы ли удовлетворительные результаты в хирургическом лечении язвенного колита? Колопроктология. 2006;2: 34-43.

**REFERENCES**

1. Alehina S.P. i dr. Ozonoterapiya: klinicheskie i eksperimentalnye aspekty. N. Novgorod. 2003: 240 s. [in Russian]
2. Korkushko O.V. i dr. Vibir optimalnih rezhimiv dlya provedennya Intervalnih normobarichnih gIpoksichnih trenuvan u medichnIy praktitsI ta sportivnIy meditsinI (metodichnI rekomendatsIYi) K. 2010: 30 s. [in Russian]
3. Vorobev G.I., Halif I.L. Nespetsificheskie vospalitelnyie zabolevaniya kishechnika. M. Miklosh. 2008: 400 s. [in Russian]
4. Golovanchikova V.M. i dr. Sovremennyye podhody k lecheniyu hronicheskikh vospalitelnyih zabolevaniy kishechnika. Ros. med. vesti. 2009; 3: 29–37. [in Russian]
5. Zmyizgova A.V., Maksimov V.A. Klinicheskie aspekty ozonoterapii. – Moskva. 2003: 288 s. [in Russian]
6. Komarov F. I. i dr. Nespetsificheskii yazvennyi kolit. – Moskva: OOO Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2008: 256 s. [in Russian]
7. Kostenko N.V. i dr. Dostizhimiy li udovletvoritelnyie rezultaty v hirurgicheskom lechenii yazvennogo kolita? Kolo-proktologiya. 2006;2: 34-43. [in Russian]
8. Nazarbekova R. S., Yakovenko E. P., Ivanov A. N. Effek-



8. Назарбекова Р. С. и др. Эффективность препаратов 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин и салофальк) в поддерживающей терапии у больных левосторонней формой язвенного колита. Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. 2009; 2: 210-215.
9. Козлова И.В. и др. Озонотерапия в лечении рефрактерных форм обострений язвенного колита. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016;3: 115-116.
10. Chaparro M. et al. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:971-986.
11. Harris M.S., Lichtenstein G.R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011;33:996-1009.
12. Gisbert J.P. et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;30:126-137.
13. Kostenko N.V. Surgical treatment of ulcerative colitis. *IBD – from bench to bedside.* Springer-Verlag. 2006;3: 211-222.
14. De Smet S. et al. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High. *Front Physiol.* 2017;8: 347-347.
15. Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D. K. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study. *Ind. J. Aerospace Med.* 2013;57(1):28-36.
16. Назарбекова Р. С. и др. Эффективность препаратов 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин и салофальк) в поддерживающей терапии у больных левосторонней формой язвенного колита. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.* 2009; 2: 210-215. [in Russian]
17. Козлова И.В. и др. Озонотерапия в лечении рефрактерных форм обострений язвенного колита. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2016;3: 115-116. [in Russian]
18. Chaparro M. et al. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:971-986.
19. Harris M.S., Lichtenstein G.R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011;33:996-1009.
20. Gisbert J.P. et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;30:126-137.
21. Kostenko N.V. Surgical treatment of ulcerative colitis. *IBD – from bench to bedside.* Springer-Verlag. 2006;3: 211-222.
22. De Smet S. et al. Physiological Adaptations to Hypoxic vs. Normoxic Training during Intermittent Living High. *Front Physiol.* 2017;8: 347-347.
23. Kumar A., Dey D., Kochhar R., Dubey D. K. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study. *Ind. J. Aerospace Med.* 2013;57(1):28-36.