Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

**ДУ «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ»**

**НОСОВА ІРИНА АНАТОЛІЇВНА**

 **УДК 616.348 - 002 - 079 - 08**

**НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ: ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ**

**14.01.36 – гастроентерологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Дніпропетровськ – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській військово-медичній академії МО України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук **Головченко Олександр Іванович**,начальник клініки гастроентерології Військово-медичного клінічного Центру Центрального регіону МО України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Бабак Олег Якович**,директор ДУ «Інституту терапії ім. акад. Л.Т.Малої АМН України»

доктор медичних наук, професор **Чухрієнко Неоніла Дмитрівна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о «\_\_\_\_» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України та ДУ «Інституту гастроентерології АМН України» (пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор М.Б.Щербиніна

Носова Ірина Анатоліївна

Неспецифічний виразковий коліт: оптимізація діагностичної та лікувальної тактики

 (автореферат)

Формат 60х84/16.Папір офсетний. Комп’ютерний набір. Друк офсетний. Ум.

друк. аркушів - 0,9. Тираж – 120 примірників. Замовлення №899.

Надруковано ТОВ "Консоль"

м. Вінниця, вул. Чехова, 12-а

 тел.(0432)26-54-54, 64-04-64

 e-mail:konsol@inbox.vn.ua

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Постійний інтерес до вивчення неспецифічного виразкового коліту (НВК) пов’язаний із зростанням захворюваності даною патологією в усьому світі. Хоча вона зустрічається у будь-якому регіоні нашої планети, частіше на неї хворіють в економічно розвинутих країнах (И.Л.Халиф, 2006; Г.А.Григорьева, 2005). Така ситуація можливо зумовлена антропогенним забрудненням біосфери та навколишнього середовища, урбанізацією, збільшенням впливу несприятливих зовнішніх чинників, кількості алергенів у їжі, високим ступенем сенсибілізації населення, особливостями харчування та іншими причинами, що зрештою призводить не тільки до зростання частоти НВК, а й до збільшення кількості випадків важких, поширених форм хвороби, позакишкових уражень і ускладнень (Н.В.Харченко, О.Я.Бабак, 2007; А.Є.Дорофєєв, 2004).

Хоча за рівнем захворюваності НВК значно поступається іншим гастроентерологічним захворюванням, за важкістю перебігу, частотою ускладнень та летальністю він займає одне з провідних місць у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (В.Г.Румянцев, 2007; Е.И.Сергиенко, 2004).

Незважаючи на тривалу історію вивчення НВК етіологія захворювання на даний час нез’ясована. Остаточно не вивчені механізми формування запальної реакції в кишечнику, які спричиняють порушення функцій органа, а також захисні механізми, які обмежують процес ушкодження і допомагають репарації слизової оболонки (СО) (Г.И.Воробьев, И.Л.Халиф, 2007; С.Л.Голышева, Г.А.Григорьева, 2006; D.C.Baumgart, 2007). Різноманітність клінічної картини, переважання на певних етапах захворювання позакишкових проявів, відсутність специфічних методів діагностики часто призводять до великої кількості діагностичних помилок, що в свою чергу збільшує тривалість періоду з моменту виникнення перших симптомів захворювання до постановки правильного діагнозу (Н.В.Харченко, 2005; А.Є.Дорофєєв, 2005; К.Эккер, 2005). При цьому в умовах неадекватно здійснюваного лікування збільшується ймовірність ускладнень, інвалідизація пацієнтів працездатного віку, кількість летальних випадків (М.П.Захараш, 2006; А.Ю.Иоффе 2005; Златкина А.Р., 2004).

Публікації, присвячені різним аспектам терапії НВК, багаточисельні. Наявність великої кількості пропонованих схем лікування значною мірою свідчить про невдоволення дослідників досягнутими результатами. Навіть найсучасніші методи терапії часто дають незадовільні результати. Це змушує дослідників знову і знову повертатись до пошуку схем лікування, які б дозволяли підвищити ефективність терапії (В.Г.Румянцев, 2006; Г.А.Григорьева, 2005). Якщо при легких варіантах перебігу виразкового коліту ефективність існуючих (стандартних) схем терапії, як правило, задовольняє клініцистів, то при загостренні середнього чи важкого ступеня лікувальний ефект загальноприйнятих схем часто є недостатнім, хворі часто виявляються резистентними до здійснюваної терапії, а досягнута ремісія в них – нетривала. Ця обставина також спонукає до пошуку альтернативних варіантів лікування середньоважкого загострення виразкового коліту. В практичній медицині часто виникає запитання, чи необхідно застосовувати терапію після досягнення ремісії з метою її збереження. Значну роль при цьому відіграє та обставина, що ремісію важко визначити і охарактеризувати клінічно, оскільки і при клінічній ремісії ендоскопічно чи морфологічно у значної кількості пацієнтів виявляються чіткі ознаки запалення або виявляються зміни лабораторних показників, які свідчать про активність запалення.

Таким чином, велика соціальна значущість проблеми НВК, необхідність індивідуалізації лікування, важливість подальшого пошуку оптимальних, науково обґрунтованих лікувальних підходів до терапії, роблять проведення даного дослідження актуальним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано у відповідності до Програми фундаментальних та прикладних наукових робіт Міністерства оборони України, Державної програми будівництва та розвитку Збройних Сил України та згідно з планами проведення науково-дослідних робіт Департаменту охорони здоров’я Міністерства оборони України в межах науково-дослідних робіт, що виконувалися в Українській військово-медичній академії (шифр «Здоров’я»), номер державної реєстрації (НДР) №0104U008763 «Епідеміологія, перебіг та фармакотерапія захворювань внутрішніх органів у військовослужбовців, у тому числі за умов впливу шкідливих факторів».

**Мета дослідження:** оптимізація методів діагностики шляхом визначення в сироватці крові рівня медіатору запалення ФНП-α та оцінка ефективності стандартних схем лікування і схем із застосуванням протизапальної антицитокінової терапії у вигляді інгібітора запалення - ФНП-α в лікуванні хворих на НВК середнього ступеня важкості.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити особливості перебігу, клінічних ознак, лабораторних, ендоскопічних, морфологічних, імунологічних показників, стану мікрофлори товстого кишечнику при НВК.

2. Оцінити ефективність застосування базової терапії в стандартних дозах в лікуванні хворих із середнім ступенем важкості при різній локалізації НВК та виявити пацієнтів, які не досягли клініко-ендоскопічної ремісії.

3. З’ясувати ефективність застосування антицитокінової терапії в лікуванні хворих на НВК середнього ступеня важкості, які не досягли клініко-ендоскопічної ремісії при застосуванні базової терапії в стандартних дозах і без неї.

4. Дослідити рівні ФНП-α в сироватці крові та оцінити їх діагностичну та прогностичну цінність в лікуванні хворих на НВК.

*Об’єкт дослідження:* НВК у хворих із середнім ступенем перебігу захворювання.

*Предмет дослідження:* клінічні симптоми, стан клініко-лабораторних, ендоскопічних, морфологічних, імунологічних змін, мікрофлори кишечнику, результати комплексного лікування.

**Методи дослідження**: анамнестичні; загальноклінічні; лабораторні; мікробіологічні (стан кишкового мікробіоценозу вивчали бактеріологічним методом); імунологічні (визначення імунного статусу за рівнем імуноглобулінів (Ig) Ig А, Ig М, Ig G, Ig Е та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і за кількістю CD-3+, CD-4+, CD-8+, CD-16+, CD-22+ та рівня фактору некрозу пухлин -α (ФНП-α)); ендоскопічні (візуальна оцінка СО шлунка, дванадцятипалої кишки, товстої кишки та отримання біопсійного матеріалу); морфологічні; рентгенологічні; ультразвукова діагностика (УЗД); статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведена порівняльна оцінка ефективності стандартних схем базового лікування в лікуванні хворих на НВК середнього ступеня важкості, з різною локалізацією патологічного процесу та схем лікування із залученням протизапальної антицитокінової терапії, у вигляді інгібітора важливого медіатора запалення - ФНП-α.

Уперше доведено, що застосування антицитокінової терапії у пацієнтів з НВК середнього ступеня важкості призводить до швидшого настання клініко-ендоскопічної ремісії, ніж під час застосування стандартних схем базового лікування, та обґрунтована доцільність застосування ремікейду у хворих на НВК до призначення базової терапії.

Встановлено, що підвищений рівень в сироватці крові ФНП-α є діагностичним маркером розвитку патологічного процесу навіть при наявності клініко-ендоскопічної ремісії, що може призводити до швидкого рецидиву захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Доведена доцільність застосування антицитокінової терапії, яка призводить до швидшого настання клініко-ендоскопічної ремісії у хворих на НВК середнього ступеня важкості, порівняно із стандартними схемами базової терапії. Встановлена доцільність визначення ФНП-α в сироватці крові, як прогностичного фактору в діагностиці та лікуванні цих хворих.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику роботи гастроентерологічних та терапевтичних відділень лікарень міст Харкова (акт від 10.04.06), Донецька (акт від 17.11.06), Дніпропетровська (акт від 03.09.06), Вінниці (акт від 29.11.07), Полтави (акт від 24.11.06), Запоріжжя (акт від 05.06.06), Одеси (акт від 14.07.06), Тернополя (акт від 31.10.06 та 11.12.06), Херсона (акт від 21.09.06), Хмельницька (акт від 14.03.07), Судака (акт від 11.05.06).

Результати досліджень використовуються у навчальному процесі кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету, кафедри військово-профілактичної медицини Української військової академії м. Києва, кафедри військової терапії Української військової академії м. Києва, кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри терапії та гастроентерології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, кафедри післядипломної освіти лікарів-терапевтів Української медичної стоматологічної академії м. Полтава, кафедри терапії факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно здійснено узагальнення та аналіз наукової і патентної літератури з обраної теми, визначено методичний підхід до вирішення поставлених задач, формулювання мети та завдань, самостійно проведено відбір хворих, їх комплексне обстеження, власноручно виконано ендоскопічне дослідження (зокрема, фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) та фіброколоноскопію (ФКС)), призначено курси лікування і оцінено їх ефективність. Самостійно проведений аналіз одержаних результатів, їх математичну обробку, сформульовані основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації, самостійно здійснено впровадження одержаних результатів та їх апробацію. Автор самостійно готувала дані для публікації, виступала на конференціях, оформляла дисертаційну роботу та автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження доповідались на 16 наукових форумах, зокрема, на Фальк симпозіумі №135: «Immunological Diseases of Liver and Gut» (Прага, 2003); ІІІ Українському конгресі гастроентерологів (Дніпропетровськ, 2005); науково-практичній конференції: «Новітні технології у медицині» (Вінниця, 2005); науково-практичній міжнародній конференції: «Інноваційні технології у сучасній медицині» (Донецьк, 2005); науково-практичній конференції: «Актуальні питання госпітальної та військової терапії» (Київ, 2006); науково-практичному симпозіумі: «Езофаго-гастро-рН-моніторинг та ізотопні дихальні тести в сучасній гастроентерології» (Вінниця, 2006); науково-практичній конференції: «Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я» (Харків, 2006); науково-практичній конференції: «Актуальні питання гастроентерології і лікувального харчування» (Дніпропетровськ, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю): «Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині» (Харків, 2006); науково-практичній конференції: «Шляхи оптимізації діагностики і лікування патології органів травлення поєднаної з захворюваннями інших внутрішніх органів у практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2006); науково-практичній конференції: «Актуальні питання фармакотерапії у загальній практиці – сімейній медицині» (Вінниця, 2006); Українській ревматологічній школі: «Безпека та ефективність фармакотерапії в ревматології: перспективи імунобіологічних препаратів» (Київ, 2007); науково-практичному симпозіумі: «Новітні перспективні технології діагностики та контролю лікування захворювань органів травлення» (Вінниця, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2007); 13-ій щорічній науково-практичній конференції військових гастроентерологів: «Вересневі зустрічі» (Вінниця, 2007); міжобласній науково-практичній конференції: «Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення» (Тернопіль, 2007); науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб» (Харків, 2008).

**Публікації результатів дослідження.** Основні положення дисертації викладені в 10 наукових публікаціях, з них 4 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 тези у матеріалах і збірниках конференцій та конгресів, 2 методичні рекомендації для лікарів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 125 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, п’яти розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота проілюстрована 7 таблицями та 15 рисунками. Список використаної літератури містить 266 джерел, з яких кирилицею – 150, латиною – 116.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 100 осіб. Основну клінічну групу складали 70 хворих на НВК. Всі пацієнти перебували в активній стадії захворювання. Індекс клінічної активності захворювання (ІКА) - від 4 до 11 балів. Для оцінки значимості змін клінічних, біохімічних та імунологічних показників крові була сформована контрольна група, 30 пацієнтів без захворювань ШКТ – 15 чоловіків та 15 жінок, середній вік яких становив 28,4±0,93 років.

Пацієнти були розподілені на дві групи.

В 1 групу ввійшли 50 пацієнтів із НВК середнього ступеня активності (10 - з дистальною формою коліту (проктит), 30 пацієнтів із лівосторонньою та 10 - із тотальною формою НВК), які отримували терапію стандартними дозами месалазину і ГКС, згідно існуючих програм лікування.

В 2 групу ввійшли 20 пацієнтів із НВК середнього ступеня активності, які отримували антицитокінову терапію без попереднього курсу базової терапії (додатково в цю групу було включено 10 хворих із першої групи з середнім ступенем активності захворювання, у яких після проведеного лікування не вдалося досягнути клініко-ендоскопічної ремісії).

Пацієнтам, яким призначалась антицитокінова терапія, для виключення туберкульозу легенів, була проведена флюорографія і проба Манту (за стандартною методикою).

Всім досліджуваним проводили клінічні й біохімічні аналізи крові, бактеріологічне дослідження калу, а також імунологічне дослідження крові. Дослідження проводили за допомогою: гематологічного аналізатора «Digicell-800», біохімічних аналізаторів «СОВАS МIRА Рlus» і «КОNЕ», клінічного аналізатора сечі «COMBILYZER» імуноферментного аналізатора"Нuman", спектрофотометричного методу "Applichem Gmb H", методу прямої імунофлюоресценції з використанням стандартної панелі моноклональних антитіл "Сорбент Лтд", лабораторії Др. Редгера (Немеччина, Берлін). Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки проводили методом посіву.

Для верифікації діагнозу, оцінки ендоскопічної активності, визначення протяжності патологічного процесу в товстій кишці, наявності змін в термінальному відділі здухвинної кишки всім пацієнтам проводилось ендоскопічне дослідження товстої кишки – ФКС. ФКС проводилась за загальноприйнятою методикою за допомогою колоноскопів «Реntax FC 34 FH» та «Fujinon FC - 1Z». Зазвичай виконувалась тотальна ФКС з обов’язковим отриманням колонобіоптатів для гістологічного дослідження. Біоптати отримували по 3 кусочки з кожного відділу товстого кишечнику і досліджували під світловим мікроскопом «ЛОМО МИК МЕД» при збільшенні 200 разів.

Для оцінки стану верхніх відділів ШКТ використовували ФЕГДС. У роботі використовували фіброгастродуоденоскоп «OLIMPUS-GIF», тип Е.

УЗД виконувалось з метою діагностики позакишкових уражень та ускладнень захворювання у хворих на НВК. УЗД проводилась натщесерце за загальноприйнятою методикою за допомогою апарату УЗД “Аlока - 200”. Використовувалися лінійний і конвексний датчики 3,5 Мгц.

Рентгенологічне дослідження проводилось з метою діагностики ураження тонкої кишки методом подвійного контрастування, яке також дозволяє визначити поширеність патологічного процесу в кишечнику.

Статистичну обробку даних здійснювали за стандартними методиками з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2000 XP. Вибірки даних перевіряли на нормальність розподілу, визначали середні величини і помилки середніх. При нормальному розподілі даних застосовували параметричні методи аналізу: для порівняння середніх величин застосовували двовибірковий t-тест з однаковими дисперсіями, кореляційний аналіз проводили за Пірсоном, достовірність коефіцієнта кореляції визначали за Стьюдентом. При розподілі даних, які відрізняються від нормальних, чи при обробці величин, які висловлюються у дискретної шкалі, застосовували непараметричні методи: метод ксі-квадрат, одновибірковий та двовибірковий критерій рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень. Враховували рівень значимості (р<0,05).

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Вік хворих, які взяли участь у дослідженні коливався від 17 до 69 років, середній вік - 39,4±11,6 років. Серед обстежених було 40 чоловіків (57,1%) і 30 жінок (42,9%). Локалізація патологічного процесу в кишечнику була такою: 10 (14,3%) пацієнтів із дистальним колітом, 40 (57,1%) – із лівостороннім та 20 (28,6%) - із тотальним ураженням товстого кишечнику. Ураження прямої кишки спостерігалось у 92,9% хворих. У 7,1% обстежених ураження прямої кишки не відзначалось.

У 51,4% хворих правильний діагноз встановлювався протягом першого року захворювання. Проте у деяких випадках термін встановлення правильного діагнозу перевищував 6 років (7,2% пацієнтів). При цьому середній термін діагностики становив 1,9±2,1.Найчастіше НВК сприймався як хронічний коліт та синдром подразненого кишечнику (по 17,1% випадків, відповідно). Діагноз спайкової хвороби та хронічного геморою також зустрічався з однаковою частотою – у 12,9% хворих. Хронічний панкреатит у вигляді попереднього діагнозу при НВК спостерігався у 10,0% пацієнтів, кіста яєчника – у 2,9% хворих. Крім цього, встановлювалися діагнози пептичної виразки шлунка, цибулини ДПК та хронічного аднекситу (по 4,3% випадків, відповідно). На початкових етапах захворювання у 4,3% пацієнтів встановлювався діагноз хвороби Крона (ХК).

Незважаючи на те, що кількість хворих, серед яких не спостерігалось ускладнень була досить значною і складала 71,4%, загрозливі для життя пацієнтів ускладнення відмічались в 11,4% випадків. При цьому у одного хворого, в середньому, спостерігалось не більше одного ускладнення. Найпоширенішими кишковими ускладненнями в обстежуваних нами пацієнтів була анальна тріщина та кишкові кровотечі (по 7,1% хворих, відповідно). Хірургічні втручання в анамнезі з приводу розвитку параректальних абсцесів у обстежуваних пацієнтів спостерігались у 4,3% хворих. Абсцеси та перфорація кишки зустрічались в однакової кількості пацієнтів – по 4,3% хворих, а токсичний мегаколон у 2,8% випадків. Цікавим виявився той факт, що нориці, які вважаються патогномонічним симптомом ХК, були виявлені у 7,1% обстежуваних пацієнтів.

Позакишкові прояви виявлено в 22,9% випадків, переважно у хворих із лівосторонньою та тотальною формою НВК (по 10,0% і 12,9%, відповідно). При цьому 11,4% пацієнтів мали позакишкові ураження двох і більше органів та систем. Найбільш поширеним позакишковим явищем була вузловата ерітема (5,7%) та ураження суглобів, у вигляді артриту (10,0%). Рідше спостерігалося ураження очей, у вигляді ірідоцикліту (2,9%) та порожнини рота, у вигляді стоматиту (4,3%).

Основним симптомом у всіх досліджуваних хворих на НВК була діарея. Наявність крові (88,6%)і слизу в калі (95,7%)також досить характерні для цих пацієнтів.Нічні випорожнення (51,4%), скарги на тенезми і біль у животі(по 54,3%)турбували практично кожного другого пацієнта. Для більшості хворих на НВК були характерними болі в животі без чіткої локалізації, ниючого характеру. При цьому, здуття та буркотіння спостерігалось у 35,7% і 40,0%, а лихоманка та втрата ваги у 22,9% та 51,4% пацієнтів, відповідно. Досить часто пацієнти с НВК скаржились на загальну слабкість (60,0%) та втомлюваність (87,1%).

Аналіз клініко-лабораторних показників показав, що середні величини здебільшого не виходять за межі нормальних величин, за винятком параметрів СРБ і ШОЕ. Підвищення СРБ спостерігалось у 92,9% хворих (15,80±1,52 mg/l), що було значно більшим за показники контрольної групи (1,98±1,24 mg/l, р<0,001). Зростання показників ШОЕ реєструвалось як у чоловіків, так і в жінок і відмічалось у 80,0% (20,80±2,22 мм/ч) і 76,7% (17,70±1,65 мм/ч) пацієнтів, відповідно. В контрольній групі середні показники ШОЕ у чоловіків та жінок становили 6,49±1,76 мм/ч та 9,33±2,85 мм/ч, відповідно (р<0,001).

В той же час, порівняно з контрольною групою, при НВК спостерігалась чітке зниження показників рівня гемоглобіну у 25,7% жінок (р<0,001), зниження рівня еритроцитів у 14,3 %, лімфоцитів й базофілів у 7,1% хворих (р<0,01). Підвищення АЛТ та рівня лужної фосфатази, порівняно з контрольною групою, спостерігалось також у 7,1% обстежених (р<0,05). В 44,3% обстежуваних кількість тромбоцитів була значно більшою за показники контрольної групи (р<0,01), зниження середнього показника альбуміну визначалось у 14,3% пацієнтів (р<0,05). Одночасно слід зазначити, що лейкоцитоз, як наслідок гострого запалення, спостерігався тільки у 34,3% пацієнтів.

При проведенні ФКС незалежно від локалізації патологічного процесу практично у всіх хворих виявлено порушення судинного малюнка або його відсутність, гіперемія та набряк СО, вразливість СО у вигляді контактної кровотечі, домішки слизу в отворі. На тлі набряку й „зернистості” СО у 87,1% були виявлені ерозії чи виразки з нальотом фібрину на них. Наліт фібрину на ерозіях чи виразках спостерігався у всіх пацієнтів. Фактично у кожного другого пацієнта із лівостороннім та тотальним ураженням товстого кишечнику були виявлені псевдополіпи (48,6%). Крім того, слід особливо відмітити, що переривчастий характер ураження СО виявлявся у 14,3% хворих на НВК.

Гістологічне обстеження проводилось всім хворим на НВК. Морфологічно у всіх хворих виявлялась кліткова інфільтрація запального характеру, яка була представлена лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами, еозинофілами і поліморфно-ядерними лейкоцитами, які утворювали крипт-абсцеси у 71,4% випадків. У 97,1 % хворих на фоні клітинної інфільтрації відмічалась судинна реакція у вигляді тромбозу в капілярах, повнокрів’я судин СО і підслизової основи, зменшення кількості келихоподібних клітин (у 60,0% хворих), а також порушення цілісності епітелію (у 92,9% хворих). Псевдополіпоз спостерігався, як правило, у хворих із лівостороннім та тотальним ураженням кишечнику з анамнезом захворювання більше п’яти років в 42,9% випадків.

Бактеріологічне обстеження виявило значні зміни мікрофлори товстого кишечнику. При цьому патогенні мікроорганізми не були виявлені в жодного хворого. Спостерігалось зменшення загальної кількості кишкової палички (у 35,7% пацієнтів), а також модифікація її ферментативних властивостей зі збільшенням кількості штамів зі слабо вираженою ферментативною активністю (38,6% хворих) і гемолізуючих форм (87,1% обстежуваних). Кількість біфідобактерій знизилась всього у 10,0% хворих, а зниження лактобацил і ентерококів спостерігалось у 14,3% випадків. Зменшення кількості облігатної флори призводило до росту рівня факультативних бактерій (протея, клебсіели, ентеробактеру, клостридій та ін.). Рівень умовно патогенних ентеробактерій був підвищений у 27,1% хворих, а золотистого стафілококу – у 12,9% пацієнтів. Наявність грибка виду Candida у всіх обстежуваних була в межах норми. Тобто у пацієнтів на НВК розвивались дисбіотичні розлади, які супроводжувались зниженням кількості облігатної флори і збільшенням показників факультативних бактерій, що в свою чергу може викликати постійне хронічне запалення у кишечнику.

Імунний статус у пацієнтів характеризувався збільшенням кількостіімуноглобулінів (Ig): Ig А (4,77±2,12 г/л), Ig G (12,95±0,95 г/л), що могло означати підвищення місцевого вироблення антитіл, здатних опосередковувати активацію комплементу чи кліткову цитотоксичність та Ig Е (194,30±47,90 г/л) (р<0,001), що відображало роль алергії в патогенезі виникнення НВК. Змін Ig М у пацієнтів не відзначалось, а його середній показник становив 1,09±0,14 г/л та не відрізнявся від контрольних значень (р>0,05).

Значення абсолютних показників CD 3+ (0,99±0,14) не перевищували норму і статистично не відрізнялись від показників контрольної групи (1,03±0,22, р>0,05). В той же час, відносна кількість (в % до загальної кількості лейкоцитів) CD 3+ складала 49,0±1,75, що суттєво відрізнялось від аналогічних даних у контрольній групі (62,60±9,00, р<0,001) та свідчило про гострий запальний процес в СО. Показники регуляторних Т – хелперів (Тх) (CD 4+ - лімфоцитів) в обстежуваних пацієнтів були більшими (0,78±0,12) ніж в контрольній групі (0,50±0,11, р<0,001). А відсоткове відношення рівня CD 4+ (38,70±1,86) суттєво не відрізнялось від групи контролю (38,50±3,10, р>0,05). Абсолютні показники опосередкованих величин Т-цитотоксичних (Тц) - клітин (CD 8+ - лімфоцитів) (0,21±0,02) як і відносні (24,30±1,75) суттєво відрізнялись від групи контролю (р<0,001). Співвідношення показників Тх - CD 4+ - лімфоцитів і Тц – CD 8+ - лімфоцитівстановило 4,92±1,11 проти 1,81±0,38 контрольної групи (р<0,001), що свідчило про наявність хронічних деструктивних процесів в СО. Додатково в обстежуваних пацієнтів визначався підвищений вміст у крові натуральних кілерів (CD 16+), основною функцією яких є цитотоксичний вплив на чужі клітини. Ці клітини розглядають як суттєвий компонент неспецифічного захисту організму і як учасників клітково – опосередкованої імунної відповіді. Середній рівень CD 16+ становив 28,70±2,47. При цьому він суттєво відрізнявся від контрольних даних (16,60±3,34, р<0,001).

Абсолютні значення опосередкованих показників CD 22+ (0,52±0,11) перевищували контрольні дані (0,32±0,08, р<0,001). Відсотковий вміст CD 22+ (25,60±2,06) був також значно більшим порівняно з контрольним (22,40±3,89, р<0,01), що свідчило про тривалий запальний процес в організмі, який однак не є специфічним.

Середній рівень ЦІК становив 29,70±4,02 порівняно з контрольною групою (23,40±12,52, р<0,05), що обумовлювало розвиток кишкових та позакишкових проявів при НВК.

Рівень прозапального цитокіну ФНП-α, який на сьогодні розглядається як один із медіаторів деструкції тканин, звичної при довготривалому хронічному запаленні, перевищував нормальні значення (3,78±2,46) і становив 103,40±57,30 (р<0,001).

Кореляційний аналіз взаємозв’язку рівнів неспецифічного маркеру запальної реакції (СРБ) та рівня показників ФНП-α. не встановив статистично суттєвого взаємозв’язку між ними. Опосередковане значення СРБ становило 15,79±10,94, а ФНП-α – 103,49±57,31 (r= - 0,399, р>0,05). Тому доцільно одночасно з рівнем гострофазових білків у сиворотці крові, зокрема – СРБ визначення рівня ФНП-α, як прогностичного фактору в лікуванні хворих на НВК.

Оцінка ефективності застосування препаратів месалазину та ГКС була проведена у пацієнтів 1 групи.

Хворі з дистальною формою коліту (проктит) отримували препарат месалазин («Салофальк» Dr.Falk Pharma, Німеччина) у вигляді свічок дозою 500 мг 3 рази на добу. Термін лікування становив 2 місяці. Побічних ефектів, які могли б бути підставою для відмови від призначеного лікування, виявлено не було.

Середнє значення ІКА до початку лікування у всіх пацієнтів становило 9,14±0,64 балів, що відповідало середньому ступеню важкості захворювання. Після лікування стан клінічної ремісії спостерігався у 60,0% хворих (р<0,05). В решти 40,0% пацієнтів клінічної ремісії не було досягнуто, у той же час відзначалось достовірне зниження ІКА до 5,40±1,12 балів, що відповідало легкому ступеню важкості захворювання (р<0,001).

Ендоскопічна ремісія була досягнута у ще меншої кількості обстежуваних (40,0%), а в решти 60,0% хворих, незважаючи на клінічне покращення, зберігались ендоскопічні зміни СО товстої кишки, характерні для НВК. Середнє значення ЕІ до лікування становило 8,41±0,31 балів, після – 4,30±0,52 бала, що відповідало легкому ступеню важкості захворювання (р<0,001). Отже, клініко-ендоскопічна ремісія була досягнута тільки у 40,0% хворих.

Середній показник ВАШ у всіх хворих до початку лікування становив 36,80±4,64 бала. Після терапії, незважаючи на те, що клінічна ремісія була досягнута у 60,0% пацієнтів, суб’єктивна оцінка загального самопочуття виявилась невисокою (57,60±6,10 балів), однак цей показник все ж, був значно більшим, ніж до лікування (р<0,001).

Після курсу терапії лейкоцитоз спостерігався у 10,0% обстежуваних, тромбоцитоз – у 30,0%, СРБ і ШОЕ – у 60,0%, зниження гемоглобіну – у 40,0% хворих, у 90,0% пацієнтів спостерігався підвищений показник ФНП-α (р<0,01).

При аналізі частоти нормалізації комплексу даних, який включає індекси клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторні показники, по одновибірковому критерію рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень, на фоні лікування не встановлено суттєвого збільшення кількості хворих з нормалізацією вказаного комплексу (р>0,05).

Таким чином, тим пацієнтам, у яких призначена терапія не дала бажаного ефекту й ІКА виявився більше 4 балів або не була досягнута ендоскопічна ремісія, спостерігався низький ВАШ і залишались достовірно високі лабораторні показники запального процесу (лейкоцитоз, тромбоцитоз, великий рівень СРБ) і рівня ФНП-α, з метою досягнення клініко-ендоскопічної ремісії виникла необхідність продовження активного лікування ГКС. Пацієнти з клініко-ендоскопічною ремісією були взяті під динамічне спостереження (у 75,0% із них, спостерігалися досить великі показники ФНП-α).

Пацієнти із лівосторонньою та тотальною формою НВК приймали месалазин («Салофальк» Dr.Falk Pharma, Німеччина) у вигляді таблеток дозою 4 г на добу та клізм (1 клізма 4 г на день). Термін лікування становив 8 тижнів На фоні прийому месалазину у 20,0% пацієнтів спостерігались побічні симптоми – періодичні помірні болі в епігастрію і шкірна екзантема. Ці явища були куповані симптоматичними засобами і не потребували відміни препарату.

У всіх пацієнтів до початку лікування середнє значення ІКА становило 9,36±0,52 бала, що відповідало середньому ступеню важкості захворювання. В результаті терапії стан клінічної ремісії (ІКА менше 4 балів) спостерігався практично у кожного другого хворого – в 55,0% випадків (р<0,05). У решти 45,0% пацієнтів клінічної ремісії досягнуто не було, але в них спостерігалось суттєве зниження ІКА до 6,34±1,24 балів, що відповідало легкому ступеню важкості захворювання (р<0,01).

До початку лікування ендоскопічні дані в усіх пацієнтів також відповідали середньому ступеню активності НВК, а ЕІ в середньому по групі становив 8,15±0,41 балів. Після закінчення курсу терапії ендоскопічна ремісія спостерігалась лише в 30,0% хворих, однак ця кількість пацієнтів виявилась достовірною (р<0,05). В решти 70,0% ендоскопічна ремісія не наступила, при цьому, середній показник ЕІ незначно знизився і становив 7,25±0,30 балів (р<0,05).

В загальному, при аналізі клініко-ендоскопічної картини виявлено, що ремісії досягнуто тільки у 30,0% обстежуваних пацієнтів.

Суб’єктивна оцінка загального самопочуття в обстежуваній групі до початку лікування була досить низькою і становила 40,40±2,61 бала (по 100-бальній шкалі). Після призначеної терапії цей показник хоча й зріс несуттєво, однак достовірно поліпшився і в середньому становив 61,42±2,47 бала (р<0,001).

Клініко-лабораторні показники крові достовірно знизились практично по всіх параметрах (р<0,05), крім рівня СРБ (залишався підвищеним у 75,0% хворих), рівня ФНП-α (залишався підвищеним у 80,0% хворих) і рівня гемоглобіну (залишався низьким у 65,0% хворих). Однак, після проведеної терапії значно високий рівень лейкоцитів залишався у 35,0% обстежуваних, тромбоцитів – у 30,0%, СРБ – у 75,0%, ШОЕ – у 50,0%, зниження гемоглобіну – у 65,0% хворих.

Одночасно при аналізі частоти нормалізації вказаного вище комплексу показників, який включає індекси клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторні дані, за одновибірковим критерієм рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень, встановлено, що в результаті лікування не відмічалось достовірного зменшення кількості пацієнтів з наявністю відхилень від контрольних значень.

Отже, тим пацієнтам, у яких після лікування стандартними дозами месалазину ІКА й ЕІ виявились більше 4 балів, спостерігався низький ВАШ і залишались досить високі лабораторні показники запального процесу (лейкоцитоз, тромбоцитоз, високий рівень СРБ) та рівня ФНП-α, з метою досягнення клініко-ендоскопічної ремісії виникла необхідність продовження активного лікування ГКС. Хворі з клініко-ендоскопічною ремісією, були взяті під динамічне спостереження (у 66,7% із них залишався досить високий показник ФНП-α).

Ті пацієнті (34 хворих), які не досягли клініко-ендоскопічної ремісії додатково отримували глюкокортикостероїди (ГКС) (преднізолон) в дозі 40 мг на добу, одноразово зранку на протязі 4 тижнів, потім дозу знижували по 5 мг на тиждень до повної відміни препарату.

На фоні прийому преднізолону у 17,6% пацієнтів спостерігались побічні ефекти у вигляді анорексії, у 23,5% спостерігались безсоння та періодичні помірні болі в епігастрію, а у 5,9% хворих була діагностовано пептична виразка цибулини ДПК. Дані побічні реакції були куповані симптоматичними засобами, а пептична виразка цибулини ДПК стала приводом для відміни преднізолону.

До призначеного лікування середнє значення ІКА у всіх пацієнтів становило 6,36±0,24 бала. На фоні терапії зниження ІКА менше 4 балів спостерігалось у 58,8% хворих (р<0,05) і хоча ІКА в цілому по групі достовірно знизився до 4,51±0,31балів (р<0,001), він залишався підвищеним у 41,2% пацієнтів.

При ендоскопічному обстеженні у всіх хворих до лікування виявляли зміни СО товстого кишечнику, характерні для НВК легкого і середнього ступеня важкості і в середньому ЕІ становив 6,30±0,41 балів. Після призначеного лікування ендоскопічна ремісія наступила у 47,1% пацієнтів (р<0,05), а в решти 52,9% обстежуваних хоча і спостерігались різноманітні запальні реакції, характерні для виразкового коліту, все ж середній показник ЕІ у них знизився і становив 4,90±0,42 бала (р<0,001). При цьому, варто зазначити, що у 11,7% пацієнтів, у яких на фоні терапії було досягнуто клінічної ремісії, зберігалась ендоскопічні зміни СО товстої кишки.

Середній показник ВАШ у всіх хворих до початку лікування був меншим від середнього рівня і становив 47,07±2,41 бала. Після лікування суб’єктивна оцінка якості життя зросла і в середньому становила 68,21±3,16 балів (р<0,001).

До початку терапії аналіз результатів клініко-лабораторного обстеження виявив у пацієнтів досліджуваної групи, порівняно з контрольною групою статистично підтверджене підвищення таких показників, як лейкоцити, тромбоцити, СРБ, ШОЕ у чоловіків (р<0,001) і жінок (р<0,01), ФНП-α (р<0,001), та зниження рівня гемоглобіну (р<0,001).

Після призначеного лікування спостерігалась достовірна (р<0,05) зміна всіх показників, включаючи клінічні індекси і показники ВАШ, у бік їхнього поліпшення, за винятком ФНП-α, зниження рівня якого було статистично незначним. При цьому, серед досліджуваних показників досягли рівня, характерного для здорових людей, тільки кількість лейкоцитів, тромбоцитів і ШОЕ у жінок. Дані СРБ, гемоглобіну, ШОЕ у чоловіків, хоча й мали статистично підтверджену тенденцію до нормалізації, після лікування не досягли нормальних значень. Відзначалось також достовірне збільшення в ході лікування кількості пацієнтів з нормальними значеннями ІКА і ЕІ, а також рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну, ШОЕ. Однак, незважаючи на проведену терапію і достовірне покращення у більшості пацієнтів по всіх досліджуваних показниках, все ж клінічної ремісії не досягли 41,2% пацієнтів, а ендоскопічної – більшість обстежених (52,9%). Крім того, після курсу терапії високий рівень лейкоцитів спостерігався у 20,6% обстежених, тромбоцитів – у 23,5%, СРБ – у 55,9%, ШОЕ – у 23,5%, зниження гемоглобіну – у 35,3% хворих. На фоні зниження ІКА в загальній групі після лікування у 91,2% пацієнтів спостерігався великий показник ФНП-α (р<0,001).

При аналізі частоти нормалізації вказаного вище комплексу показників, в результаті лікування за одновибірковим критерієм рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень встановлено достовірне зниження кількості пацієнтів з порушеним рівнем досліджених показників (р<0,05).

Варто зазначити, що на фоні терапії ГКС у 14,7% наступило погіршення стану і ІКА відповідав середньому ступеню активності. При цьому спостерігалось погіршення ендоскопічних даних і ЕІ зріс з показників легкого до середньоважкого ступеня активності. Ці пацієнти та пацієнти з виниклими виразками (у яких після відміни преднізолону ІКА зріс до 8 балів) ввійшли до 2 групи хворих, яким була призначена антицитокінова терапія. Решта пацієнтів, у яких на фоні клініко-ендоскопічної ремісії залишався достовірно високий показник ФНП-α були взяті під динамічний нагляд, а ті у яких після лікування визначались клініко-ендоскопічні зміни легкого ступеня продовжили лікування. У 2 з них погіршення клініко-ендоскопічної картини до показників середнього ступеня важкості відбулось протягом перших двох місяців і вони ввійшли до 2 групи хворих. В решти клінічна активність середнього і важкого ступеня важкості настала протягом 6 місяців.

Вивчення віддалених результатів лікування у пацієнтів із клініко-ендоскопічною ремісією, які були взяті під динамічний нагляд, проведено у 33 осіб. Аналіз результатів проведених спостережень виявив, що в усіх пацієнтів у яких вдалося досягти клініко-ендоскопічної ремісії, але залишався підвищений рівень ФНП-α (28 чол. - 84,8%) протягом півріччя спостерігалось загострення захворювання різного ступеня важкості. У інших 15,2% хворих (5 чол.), у яких на фоні клініко-ендоскопічної ремісії спостерігався нормальний рівень ФНП-α, до кінця року спостереження не відмічалось загострення захворювання.

В цілому, аналізуючи результати віддалених результатів базової терапії стандартними дозами месалазину і ГКС встановлено, що, незважаючи на достовірне досягнення у частини хворих стану ремісії на фоні лікування у всіх у кого був підвищений ФНП-α рецидив захворювання настав на протязі року після терапії.

Наступним завданням нашого дослідження була оцінка ефективності застосування антицитокінової терапії при лікуванні хворих, із середньоважким ступенем НВК (2 група). В основному всі пацієнти 2 групи добре сприйняли курс антицитокінової терапії. Побічні ефекти виникали після 2-ої і 3-ої ін’єкцій ремікейду і проявились грипоподібною реакцією (у 20% хворих), почуттям тиску в грудній клітині (у 13,3% хворих), іноді спостерігалась ниюча біль в попереку (у 10% хворих). Ці явища були куповані симптоматичними засобами і не потребувала відміни препарату.

До початку терапії ремікейдом середнє значення ІКА у всіх пацієнтів 2 групи, які не отримували попереднього курсу базового лікування, становило 9,41±0,66 балів. Після проведеного курсу лікування стану клінічної ремісії досягли 80,0% хворих, а в решти обстежуваних ІКА достовірно знизився і в цілому по групі становив 5,30±0,30 балів, що відповідало легкому ступеню активності захворювання (р<0,001).

Ендоскопічні зміни СО товстого кишечнику в усіх пацієнтів даної групи також відповідали середньому ступеню важкості і ЕІ до лікування становив у середньому 8,05±0,52 балів. На фоні проведеного лікування у 80,0% хворих була досягнута ендоскопічна ремісія (р<0,05), у 20,0% відмічалось поліпшення стану СО товстої кишки, а середнє значення ЕІ становило 4,10±0,31 бала (р<0,001).

Оцінка показника якості життя у пацієнтів до початку терапії була нижчою від середнього рівня, а показник ВАШ при цьому становив у середньому 42,07±2,80 балів. Після призначеного лікування суб’єктивний показник рівня життя хворих значно поліпшився і його середнє значення становило 85,40±2,67 бала (р<0,001).

В загальному, після курсу лікування у більшості пацієнтів відзначалась нормалізація основних показників запального процесу в організмі, а в решти хворих спостерігалось достовірне їх зниження. В загальному, при аналізі кількості пацієнтів, які мали ІКА і ЕІ більше 4 балів, а також відхилення від нормальних клініко-лабораторних показників крові, виявлено, що після лікування значно зменшується кількість хворих з підвищеним рівнем лейкоцитів, СРБ, ШОЕ, ФНП-α, низькім рівнем гемоглобіну (р<0,05). Після курсу терапії лейкоцитоз спостерігався у 20,0% обстежуваних, тромбоцитоз – у 30,0%, підвищений рівень СРБ у 30,0%, ШОЕ – у 20,0%, зниження рівня гемоглобіну – у 30,0% хворих.

При аналізі частоти нормалізації комплексу показників, з індексами клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторних показників, за одновибірковим критерієм рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень, на фоні лікування, в цілому, встановлено достовірне зниження кількості хворих з відхиленнями від нормальних значень вказаних показників (р<0,01).

До початку терапії ремікейдом середнє значення ІКА у всіх пацієнтів 2 групи, які не досягли клініко-ендоскопічної ремісії після курсу базової терапії, становило 9,50±0,41 балів. Після проведеного курсу лікування стану клінічної ремісії досягли 80,0% хворих, а в решти 20,0% обстежуваних ІКА достовірно знизився і в цілому по групі становив 4,60±0,52 балів, що відповідало легкому ступеню активності захворювання (р<0,001).

Враження СО товстого кишечнику, виявлені під час ендоскопічного обстеження до лікування, відповідали активності середнього ступеня і ЕІ до лікування становив у середньому 8,90±0,41 балів. На фоні проведеного лікування у 80,0% хворих була досягнута ендоскопічна ремісія (р<0,05), у 20,0% відмічалось поліпшення стану СО товстої кишки, а середнє значення ЕІ становило 4,30±0,41 балів (р<0,001).

Суб’єктивний показник рівня життя (ВАШ) у пацієнтів до початку терапії становив у середньому 48,00±4,12 балів. Після лікування на фоні клінічного покращення цей показник значно поліпшився і його середнє значення становило 83,80±2,58 балів (р<0,001).

Крім того, після проведеної терапії у пацієнтів достовірно знизились всі лабораторні показники запального процесу в організмі. Рівень ФНП-α нормалізувався у 80,0% пацієнтів і достовірно знизився в решти хворих (р<0,05). При аналізі кількості пацієнтів, які мали ІКА і ЕІ більше 4 балів, а також відхилення від нормальних клініко-лабораторних показників крові, виявлено, що після лікування значно зменшується кількість хворих з підвищеним рівнем лейкоцитів (не виявлено після лікування), СРБ, ШОЕ, ФНП-α (р<0,05).

При аналізі частоти нормалізації комплексу показників, включно з індексами клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторні показники, за одновибірковим критерієм рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень, на фоні лікування, в цілому, встановлено достовірне зниження кількості хворих, які мали відхилення від нормальних показників (р<0,01).

При цьому, був проведений кореляційний аналіз рівнів СРБ і ФНП-α до і після лікування у пацієнтів обох груп. У зв’язку з великою варіабельністю величин і характером розподілу, що відрізняється від нормального, не було можливості використовувати стандартні параметричні критерії обробки даних, зокрема, t-критерія Стьюдента. Тому нами був застосований парний двовибірковий критерій Уілкоксона. Було встановлено, що немає достовірної залежності ступеня нормалізації СРБ після проведення антицитокинової терапії від його початкових показників (r=0,112, р>0,05). Однак, встановлена позитивна кореляція рівня ФНП-α після лікування від його початкових даних (r=0,706, р<0,001). Не виявлена кореляція між рівнем СРБ і ФНП-α ні до лікування (r=0,117, р>0,05), ні після нього (r=0,056, р>0,05).

У частини пацієнтів (20,0% хворих) після антицитокінової терапії у яких не вдалось досягнути клініко-ендоскопічної ремісії і зберігались зміни лабораторних показників, що підтверджували активність запалення, а також залишався високий показник ФНП-α,. ІКА і ЕІ відповідали показникам легкого ступеня важкості. Ці хворі були взяті під динамічний нагляд протягом року після закінчення лікування. Варто зазначити, що протягом перших двох місяців спостереження погіршення клінічного стану у даних пацієнтів не було. Протягом наступних 4 місяців (до півроку) загострення середнього ступеня важкості відзначали всі пацієнти.

Після закінчення курсу антицитокінової терапії пацієнти обох підгруп, у яких було досягнуто клініко-ендоскопічної ремісії і реєструвався нормальний рівнь ФНП-α (80,0%), також перебували під динамічним спостереженням на протязі року. Загострень захворювання у них не спостерігалось.

При аналізі термінів клініко-ендоскопічної ремісії у всіх пацієнтів, які включались в дослідження, було виявлено, що найтриваліший термін ремісії спостерігався у пацієнтів після проведеного курсу протизапальної антицитокінової терапії. При цьому помічено, що рецидив спостерігався у першу чергу в тих хворих, у яких після лікування на фоні досягнутої клініко-ендоскопічної ремісії зберігався в крові високий рівень ФНП-α. Тривала ремісія (більше року) відзначалась у пацієнтів з досягнутим нормальним рівнем ФНП-α (80,0%). Стосовно пацієнтів 1 групи виявлено, що до завершення терміну спостереження (1 рік) у всіх пацієнтів відзначалось повернення клініко-ендоскопічних симптомів захворювання і лабораторних показників запалення.

Враховуючи отримані дані безпосередніх та віддалених результатів лікування у пацієнтів 2 групи, їх порівняння з результатами лікування у пацієнтів 1 групи на наш погляд, доцільно первинне застосування антицитокінової терапії у хворих із середнім ступенем важкості НВК, без попереднього призначення стандартної терапії.

**Висновки**

Проведене дослідження є комплексним підходом до розв’язання актуальної проблеми: оптимізації діагностики у хворих на НВК на основі визначення в сироватці крові рівня медіатору запалення ФНП-α та підвищення ефективності лікування пацієнтів із середнім ступенем важкості захворювання шляхом застосування протизапальної антицитокінової терапії у вигляді інгібітора ФНП-α.

1. Перебіг захворювання у хворих на НВК характеризувався розбалансованістю імунного статусу та гіперпродукуванням одного з протизапальних цитокінів - ФНП-α.. Не виявлено суттєвої кореляції між неспецифічними показниками запальної реакції організму, зокрема СРБ та ФНП-α (r= - 0,399, р>0,05). При цьому у обстежуваних реєструвались переривисте ураження слизової оболонки (14,3%) та параректальні нориці (7,1%). У більшості пацієнтів розвивалися дисбіотичні зміни, які супроводжувалися зниженням кількості облігатної флори та збільшенням показників факультативних бактерій.

2. При застосуванні стандартних доз препаратів месалазину в обстежуваних пацієнтів виявлено, що клініко-ендоскопічної ремісії у пацієнтів із дистальною формою НВК було досягнуто тільки у 40,0% хворих і у 30,0% - пацієнтів із лівостороннім та тотальним колітом (р<0,05). При аналізі частоти нормалізації комплексу даних, який включає індекси клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторні показники, на фоні лікування не встановлено суттєвого збільшення кількості хворих з нормалізацією вказаного комплексу (р>0,05).

3. В обстежуваних пацієнтів після застосування ГКС, ремісії було досягнуто тільки у 50,0% хворих (р<0,05). При аналізі частоти нормалізації комплексу даних, який включає індекси клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторні показники, на фоні лікування встановлено збільшення кількості хворих з нормалізацією вказаного комплексу (р<0,05).

4. Після застосування антицитокінової терапії клініко-ендоскопічна ремісія була досягнута у 80,0% пацієнтів (р<0,05). При аналізі частоти нормалізації комплексу даних, який включає індекси клінічної, ендоскопічної активності, а також клініко-лабораторні показники, на фоні лікування встановлено збільшення кількості хворих з нормалізацією вказаного комплексу (р<0,05).

5. ФНП-α можна розглядати, як прогностичний фактор в досягненні та тривалості ремісії у хворих на НВК. Після досягнення клініко-ендоскопічної ремісії, на фоні стандартної терапії, рівень ФНП-α залишався суттєво підвищеним у 90,0% хворих із проктитом (94,50±50,40 pg/ml, р<0,05) та у 90,0% (96,16±46,26, (р<0,05) із лівостороннім та тотальним колітом. При цьому рецидив захворювання настав на протязі року після закінчення терапії у всіх пацієнтів. Тривала ремісія (більше року) відзначалась у всіх пацієнтів із нормальним рівнем ФНП-α після завершеного курсу лікування.

**Практичні рекомендації**

1. Для підвищення ефективності лікування, прискорення клініко-ендоскопічної ремісії у хворих на НВК середнього ступеню активності рекомендовано застосування інгибітора ФНП-α – ремікейду в дозі 5 мг/кг маси на 0, 2, 6 тижні до призначення базового лікування, з подальшим переходом на терапію препаратами месалазину в підтримуючих дозах (1-1,5 г на добу) тривало.

2. В стадії загострення або рецидиву захворювання після базового лікування у хворих на НВК крім лабораторних показників, які надають орієнтовну інформацію про ступень важкості захворювання, необхідно додаткове дослідження рівня ФНП-α, а при його підвищенні (більше 8,1 pg/ml) - застосування ремікейду в указаних дозах.

3. Для визначення подальшої тактики ведення хворих на НВК, після досягнення клініко-ендоскопічної ремісії рекомендовано контроль рівня ФНП-α кожні 8 тижнів, а при його підвищенні - застосування ремікейду в указаних дозах.

**ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Носова И.А. Проблемные вопросы диагностики и лечения неспецифичкеских воспалительных заболеваний кишечника // Гастроентерологія. Дніпропетровськ, 2005. –– Вип.36 - С. 416- 421.

2. Носова И.А. Болезнь Крона – проблемы и современные подходы к лечению // Проблеми військової охорони здоров׳я. – Київ, 2006. - С.593-597.

3. Носова И.А. Эффективность применения различных схем медикаментозной терапии при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника // Сучасна гастроентерол. - 2007.- № 1(33).- С.28-30.

4. Носова І.А. Труднощі діагностики та обґрунтування принципів базисного лікування хворих на неспецифічні запальні хвороби кишечнику // Сучасна гастроентерол. - 2007.- № 4(36).- С.51-55.

5. Алгоритм діагностики та лікування хворих із гастроентерологічною патологією: Метод. рекомендації для лікарів / Мавродій В.М., Головченко О.І., Самойлов О.І., Носова І.А. – Вінниця: ТОВ « Консоль», 2005. – 100 с.

*Особистий внесок дисертанта полягає в збиранні, аналізу клінічного матеріалу та підготовки до друку розділу «Хвороби кишечнику».*

6. Алгоритм діагностики та лікування хворих із гастроентерологічною патологією: Метод. рекомендації для лікарів // Головченко О.І., Самойлов О.І., Носова І.А., Запорожець О.М. – Вінниця: ТОВ « Консоль», 2007. – 124с.

*Особистий внесок дисертанта полягає в збиранні, аналізу клінічного матеріалу та підготовки до друку розділу «Хвороби кишечнику».*

7. Nosova I. Efficiency of treatment of ulcerative colitis: Comparison of traditional reception with endoscopic introduction of mesalazine // Falk Symposium №135: Poster Abstract.– Prague, 2003 – P.56.

8. Носова И.А. Оценка эффективности лечения больных с тяжелым течением неспецифических воспалительных заболеваний кишечника // Материалы науково-практичної конференції «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» - Харків, 2005 - С.119.

9. Носова И.А. Особенности диагностики неспецифических воспалительных заболеваний кишечника // Материалы науково-практичної конференції «Новітні технології у медицині» - Вінниця, 2005.- С.49-50.

10. Носова И.А. Нерешенные проблемы ранней диагностики неспецифических воспалительных заболеваний кишечника // Материалы науково-практичної конференції «Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров”я» - Харьков, 2006. – С.112.

**АНОТАЦІЯ**

Носова І. А. Неспецифічний виразковий коліт: оптимізація діагностичної та лікувальної тактики. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Дніпропетровськ, 2008.

Дисертаційна робота присвячена питанням удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК). Проведено комплексне дослідження умов виникнення захворювання, клінічної симптоматики, позакишкових проявів, оцінено характер ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки, імунологичних порушень та змін мікрофлори кишечнику.

Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 100 осіб, з них основну клінічну групу складали 70 хворих на НВК та 30 осіб без патології кишечнику, що складали контрольну групу.

Оцінена ефективність застосування базової терапії в стандартних дозах та доведена доцільність застосування антицитокінової терапії у вигляді інгибитора фактору некрозу пухлин –α (ремікейду) в лікуванні хворих на НВК середнього ступеня важкості.

Обґрунтована доцільність визначення рівня ФНП-α в сироватці крові, як діагностичного та прогностичного фактору в лікуванні хворих на НВК.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, антицитокінова терапія, фактор некрозу пухлин –α, ремікейд.

**АННОТАЦИЯ**

Носова И. А. Неспецифический язвенный колит: оптимизация диагностической и лечебной тактики. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.36 – гастроэнтерология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», Днепропетровск, 2008.

Диссертация посвящена вопросам усовершенствования диагностики, повышения эффективности лечения больных с неспецифическим язвенным колитом. Для решения поставленных в работе задач было обследовано 100 больных, из которых основную клиническую группу составили 70 человек с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Все больные основной группы были проанализированы по месту проживания, наличия вредной привычки в виде курения, наличия разнообразных предварительных диагнозов на первых этапах развития заболевания и времени установления диагноза НЯК.

На основании клинических, лабораторных, эндоскопических, морфологических данных, а также показателей иммунологического статуса, состояния микрофлоры толстого кишечника проведен анализ основных условий возникновения, развития и течения НЯК. Изучена диагностическая ценность указанных методов при диагностике неспецифического язвенного колита.

В работе проведена оценка эффективности применения базовой терапии в стандартных дозах при лечении больных с НЯК средней степени тяжести заболевания, при различной его локализации. Кроме того, проведена оценка применения антицитокиновой терапии в виде ингибитора фактора некроза опухоли - α (ремикейда) при лечении больных НЯК средней степени тяжести заболевания, которые не достигли клинико-эндоскопической ремиссии после применения базовой терапии в стандартных дозах и без предварительного ее назначения.

Выявлено, что после применения антицитокиновой терапии быстрое развитие клинико-эндоскопической ремиссии было достигнуто у 80% больных, при этом после применения базовой терапии в стандартных дозах при лечении больных с НЯК средней степени тяжести заболевания, при различной его локализации, клинико-эндоскопическая ремиссия наблюдалась лишь у 30-40% пациентов. При анализе сроков клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов наблюдаемых групп выявлено, что наибольшие сроки указанной ремиссии наблюдался у больных после применения курса антицитокиновой терапии.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, антицитокиновая терапия, фактор некроза опухоли – α, ремикейд.

**ANNOTATION**

Nosova Irina. Ulcerative Colitis: optimization of diagnostic and medical tactic. – Manuscript.

Thesis for the degree of candidate’s of medical in speciality 14.01.36 – Gastroenterology. – Dniepropetrovsk State Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine. The SD «Institute of Gastroenterology of Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dniepropetrovsk, 2008.

Thesis work is devoted the questions of improvement of diagnostics and increase of efficiency of treatment for patients on Ulcerative Colitis (UC). There was performed the complex examination of clinical sings, extra bowel manifestations, there was evaluated the character of endoscopic and morphologic derangements of mucus shell of colon, immune disturbances, character of bowel microflora changes.

For the decision of the tasks put in-process 100 persons were inspected, from them a basic clinical group was made 70 patients on UC and 30 persons without pathology to the intestine, that made a control group. Efficiency of application of base therapy is appraised in standard doses and expedience of application of anticytokine therapy - antibody to tumor necrosis factІor alpha (Remicade) is well-proven for patients on UC of degree of weight.

Is the necessity of determination of level of tumor necrosis factor alpha in the whey of blood, as a factor of forecast in diagnostics and treatment of UC patients.

**Keywords:** Ulcerative Colitis, anticytokine therapy, tumor necrosis factor alpha, Remicade

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВАШ візуальна аналогова шкала

ГКС глюкокортикостероїди

ІКА індекс клінічної активності

НВК неспецифічний виразковий коліт

СРБ С-реактивний білок

СО слизова оболонка

Тц Т – цитотоксичні лімфоцити

Тх Т – хелпери -регуляторні лімфоцити

ФЕГДС фіброезофагогастродуоденоскопія

ФКС фіброколоноскопія

ФНП-α фактор некрозу пухлин -α

УЗД ультразвукова діагностика

ЦІК циркулюючі імунні комплексі

ШОЕ швидкость осідання еритроцитів

ШКТ шлунково-кишковий тракт

ЕІ ендоскопічний індекс

НЯК неспецифический язвенный колит

Іg імуноглобулін

UC Ulcerative Colitis

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>