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

МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

НОСОВА ІРИНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.348 - 002 - 079 - 08

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ: ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

14.01.36 – гастроентерологія

ДИСЕРТАЦІЯ

На здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Головченко Олександр Іванович,

доктор медичних наук

Вінниця - 2008

|  |  |
| --- | --- |
| ЗМІСТ | стор. |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ | 12 |
| 1.1. Епідеміологія та етіопатогенез неспецифічного виразкового  коліту | 12 |
| 1.2. Клініка, діагностика та лікування неспецифічного виразкового  коліту | 22 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 42 |
| 2.1. Клінічний метод обстеження | 43 |
| 2.2. Лабораторні методи дослідження | 45 |
| 2.3. Ендоскопічний метод дослідження | 47 |
| 2.4. Морфологічні дослідження | 48 |
| 2.5. Рентгенологічний метод дослідження | 49 |
| 2.6. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини  2.7. Метод статистичної обробки досліджень | 49  49 |
| РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ  ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ | 51 |
| 3.1. Загальна характеристика хворих на неспецифічний виразковий коліт та особливості перебігу захворювання у обстежених паціентів | 51 |
| 3.2. Роль клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження в діагностиці неспецифічного виразкового коліту | 56 |
| РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ | 69 |
| 4.1. Оцінка ефективності терапії стандартними дозами месалазину у хворих із дистальною формою неспецифічного виразкового коліту | 69 |
| 4.2. Оцінка ефективності терапії стандартними дозами месалазину у хворих з лівостороннім і тотальним неспецифічним виразковим колітом | 75 |
| 4.3. Оцінка ефективності терапії глюкокортикостероїдами у пацієнтів, у яких при лікуванні стандартними дозами месалазину не було досягнуто клініко-ендоскопічної ремісії. | 81 |
| РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИЦИТОКІНОВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ | 89 |
| 5.1. Оцінка ефективності застосування антицитокінової терапії у хворих без попереднього призначення курсу базової терапії | 89 |
| 5.2. Оцінка ефективності застосування антицитокінової терапії у хворих із недосягнутою клініко-ендоскопічною ремісією після проведеної базової терапії | 94 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | 103 |
| ВИСНОВКИ | 124 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 126 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 127 |
|  |  |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АЛТ аланінамінотрансфераза

АСТ аспартатамінотрансфераза

5-АСК 5-аміносаліцилова кислота

ВАШ візуальна аналогова шкала

ВМКЦЦРМОУ Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону Міністерства Оборони України

ГКС глюкокортикостероїди

ДПК дванадцятипала кишка

ЕІ ендоскопічний індекс

ІКА індекс клінічної активності

ІЛ інтерлейкіни

КРР колоректальний рак

НВК неспецифічний виразковий коліт

НЗЗК неспецифічні запальні захворювання кишечнику

СРБ С-реактивний білок

СО слизова оболонка

Тц Т – цитотоксичні лімфоцити

Тх Т – хелпери -регуляторні лімфоцити

УЗД ультразвукове дослідження

ФЕГДС фіброезофагогастродуоденоскопія

ФКС фіброколоноскопія

ФНП-α фактор некрозу пухлин -α

ХК хвороба Крона

ЦІК циркулюючі імунні комплекси

ШОЕ швидкость осідання еритроцитів

ШКТ шлунково-кишковий тракт

ANCA anti – neutrophil cytoplasmic antybody

Іg імуноглобуліни

ВСТУП

**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 нею хворіють в економічно розвинутих країнах [29, 135]. 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 [23, 38].

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) [117, 124].

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) [27, 63, 161]. 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 [40, 139, 148]. При цьому в умовах неадекватно здійснюваного лікування збільшується ймовірність ускладнень, інвалідизація пацієнтів працездатного віку, кількість летальних випадків [47, 52, 59].

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 [29, 118]. При цьому якщо при легких варіантах перебігу виразкового коліту ефективність існуючих (стандартних) схем терапії, як правило, задовольняє клініцистів, то при середньому чи важкому ступеню - лікувальний ефект загальноприйнятих схем 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 ступеня виразкового коліту. В практичній медицині часто виникає питання, 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.

**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 дисертанта.** 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), фіброколоноскопію (ФКС), призначено курси лікування та 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 дисертації**. 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З

НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ

* 1. Епідеміологія та етіопатогенез неспецифічного виразкового коліту

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) відноситься до групи неспецифічних запальних захворювань кишечнику (НЗЗК). Це хронічне дифузне запалення СО товстої кишки з наявністю гнійно-виразкових уражень нез’ясованої етіології, для якого є характерним розвиток різноманітних кишкових і позакишкових ускладнень [47, 82].

Відповідно до даних І.Л. Халіфа (2004), частота випадків НВК у Північній Європі становить 11,4 на 100 тисяч населення на рік, у країнах Південної Європи – 8,0 на 100 тисяч населення на рік. При цьому НВК може починатися у будь-якому віці, а чоловіки і жінки хворіють майже однаково часто [136].

У той же час, деякі іноземні автори стверджують, що середній показник частоти НВК у Європі коливається в межах від 28 до 117 випадків на 100 тисяч населення. Також доводиться, що НВК зустрічається частіше у чоловіків, ніж у жінок, і пік захворюваності припадає на вік 20-40 років. Одночасно стверджується, що за останній час намічається тенденція до зростання випадків НВК у дітей і осіб старших 50 років [22, 74, 136, 178, 196].

Згідно досліджень інших російських вчених, захворюваність НВК у Російській Федерації за останні роки становить 30,1 на 100 тисяч населення. При цьому зареєстровано збільшення в 1,9 разу даної патології в порівнянні з 1996 роком [70]. Таку різницю між показниками поширеності даної патології у європейських і російських учених можна пояснити недостатньо високим рівнем діагностики і тривалими термінами постановки правильного діагнозу в Росії [14, 129].

В Україні захворюваність патологією шлунково-кишкового тракту за останні 10 років збільшилась на 42,2% [8, 26]. Однак у вітчизняній науковій літературі систематизовані дані про розповсюдження НВК відсутні [70].

НВК частіше зустрічається у міських мешканців. Деякі автори стверджують, що чим більше місто, тим вища захворюваність на НВК [178, 195]. Значно частіший рівень захворюваності на НВК у містах пов’язують з порушенням екології у мегаполісах [12, 132, 152]. Однак інші автори вважають, що значне забруднення повітря, води, запиленість хоча і можуть впливати на частоту виникнення НВК, але ці фактори не є визначальними [127, 166, 228].

Отже, остаточної відповіді, чи страждають мешканці міст на НВК частіше, ніж сільське населення, у науковій літературі не знайдено.

Багато науковців стверджують, що особливості харчування є фактором ризику у виникненні НВК [18, 185, 216]. Зниження в раціоні харчових волокон, харчування продуктами, які містять різні консерванти, ароматизатори, харчові барвники і домішки, розпушувачі, призводять до виникнення нових алергенів, які викликають в організмі різноманітні реакції [18, 179]. На фоні алергії ризик виникнення НВК збільшується [101, 111, 175]. Тобто збільшення кількості алергенів у їжі, яке обумовлено сучасними особливостями харчування, можна вважати одним із факторів ризику виникнення НВК [17, 42, 50, 101].

Одночасно деякі дослідники висловлюють припущення про роль підвищеного споживання цукру і продуктів, які містять рафіновані вуглеводи, у виникненні НВК [186, 196]. У той же час не доведено сприятливого впливу дієти, яка не містить цукру, на перебіг цього захворювання [18].

У деяких літературних джерелах звертається увага на тривале, часто необмірковане, приймання різних медикаментів, особливо пероральних контрацептивних засобів, які сприяють виникненню НВК [197, 198].

Також розглядається питання про вплив куріння при НВК [47, 136, 201, 251]. При цьому, у злісних курців НВК зустрічається рідше, ніж у некурців [226].

Однак роль нікотину та фармацевтичних препаратів як причини виникнення НВК остаточно не доведена [47, 74, 201, 226].

Інфекційна теорія походження НВК дискутується в літературі вже досить давно [11, 22, 54, 95, 96]. Багато дослідників стверджують, що існує можливість безпосереднього ушкодження або токсичний вплив бактерій чи вірусів на СО товстої кишки [4, 24, 92]. У літературі обговорюється питання про роль Mycobacterium paratuberculosis, Listeria monocytogenes, а також віруса кору в якості можливого етиологічного фактора НВК, але переконливих доказів їх ролі при цьому захворюванні не отримано [69, 184]. Відмічається роль Clostridium difficile у розвитку НВК, оскільки деякі засоби, зокрема антибіотики та оральні контрацептиви, здатні викликати клостридіальну інфекцію [19, 47, 66, 197, 219]. При цьому виробляється велика кількість ентеротоксинів, здатних ініціювати хронічне запалення в кишечнику. У деяких дослідженнях показана роль бактерій виду Cаmpilobacter, Proteus, Іersinia в підтримці хронічного запалення в кишечнику [1, 136]. Існує погляд, що дані мікроорганізми здатні моделювати місцеву імунну відповідь у кишечнику, що може призвести до розвитку запального процесу в СО [66, 109, 206]. Деякі автори у своїх роботах висловлюють думку про існування ще не відкритого збудника даної патології [161, 169, 177, 208].

У патогенезі НВК важливу роль можуть відігравати антитіла до інфекційного або паразитарного фактора [92, 109]. Інтоксикація продуктами життєдіяльності бактерій здатна пригнічувати метаболічну і секреторну активність клітин кишкового ендотелію, знижуючи при цьому резистентність слизового бар’єру [4, 95, 184].

Отже, на даний час немає підстав беззастережно вважати інфекційну теорію патогномонічним етиологічним фактором НВК, оскільки так і не встановлено специфічного збудника даної патології [6, 32, 146], однак дослідження в цьому напрямку є достатньо багатообіцяючими.

Багато авторів спостерігали наявність дисбіотичних порушень у більшості хворих на НВК [144, 184]. При цьому у виникненні і підтримці хронічного запалення у кишечнику дисбіозу відводиться особлива роль, оскільки мікрофлора товстої кишки є одним з факторів, який також забезпечує нормальне функціонування слизового бар’єру кишечнику [9, 48, 95] та впливає на загальну і місцеву імунну відповідь [4, 92, 109]. При НВК розвивається неконтрольована агресія проти власної тканини кишечнику з провідною роллю порушення синтезу інгібіруючих і модулюючих цитокінів у першу чергу інтерлейкінів (ІЛ) – 2 і 10 [21, 47, 163, 167] та збільшується кількість активних В – і Т - лімфоцитів у власній пластинці СО товстої кишки і розвивається активне запалення [3, 42, 50, 163].

Дисбіотичні розлади при НВК можуть проявлятися не стільки порушенням видового спектру і кількості мікробних популяцій, скільки порушенням метаболічної і ферментативної активності флори з пониженням її антибактеріальних властивостей, що обумовлює порушення у системі господар – мікрофлора [144]. При цьому лікування дисбіотичних порушень у хворих на НВК призводить до позитивного клінічного ефекту [9, 32, 117]. В деяких дослідженнях розглядається позитивна дія пробіотиків, які містять Escherichia coli – штам Nissle 1917, у підтримці клінічної ремісії НВК, а також можливість зменшення дози стероїдів при лікуванні цих пацієнтів [208]. Існує думка, що можливим механізмом позитивної дії при призначенні пробіотиків є продукція антимікробних речовин, відновлення рівноваги мікробної флори кишки, запуск протизапальних реакцій в епітелії кишечнику і в імунному апараті СО [57, 119, 175]. Бактеріями, здатними інгібірувати синтез ІЛ, можуть бути не тільки транзитні, але й облігатні мікроорганізми, такі як Esherichia coli зі зміненними ферментативними властивостями, а також Біфідобактерії і Лактобацили, які є основними у складі облігатної товстокишкової флори [19, 176, 177, 208]. При зниженні їх рівня виникає дисбаланс у системі цитокінів, що може привести до розвитку хронічного запалення [21].

Таким чином, мікрофлора, що входить до складу товстокишкового слизового бар’єру, може відігравати значну роль у патогенезі НВК. А при порушенні його функції може спричинити виникнення та підтримку хронічного запалення у кишечнику [3, 22, 184, 243].

Одним з основних реалізуючих патогенетичних механізмів при НВК є порушення в системі імунітету [50, 60, 117, 133]. Імунологічні порушення при НВК відіграють провідну патогенетичну роль, тому що встановлено, що захворювання відбувається з вираженими порушеннями клітинного і гуморального ланцюгів імунітету [6, 149, 100, 189]. Одночасно дані про значення конкретних імунологічних зрушень і їх проявів досить суперечливі [243, 263]. В літературних джерелах багато уваги приділяється напруженню місцевої імунної відповіді при НВК за рахунок перерозподілу у стінки кишечнику периферійної крові і активації імунокомпетентних клітин (Т – і В – лімфоцітів, макрофагів), що призводить до хронізації процесу [56, 99, 100, 118]. При НВК толерантність лімфоцитів до антигенів і метаболітів нормальної флори порушується, що призводить до неадекватної місцевої імунної відповіді [15, 50, 57, 81]. При цьому, імунні порушення при НВК також можуть бути ініційовані проникненням через слизовий бар’єр продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, алергенів [101, 110, 173, 223].

Порушення з боку клітинного імунітету при НВК проявляються зменшенням кількості Т-лімфоцитів і зниженням їх функціональної активності. В організмі Т – лімфоцити виконують дві основні функції: ефекторну (Т – цитотоксичні (Тц) – CD 8+ - лімфоцити) і регуляторні (Т – хелпери (Тх) - CD 4+ - лімфоцити). Основною функцією Тц є специфічна цитотоксичність стосовно чужих клітин, завдяки наявності специфічних рецепторів до антигенів чужих (чи дефектних своїх) клітин. Однією з важливих регуляторних функцій Тх є здатність виробляти різноманітні біологічно активні речовини і, в першу чергу, різноманітні цитокіни, які стимулюють фагоцитарну активність макрофагів і нейтрофілів [50, 73, 159, 160,172].

Реакція Т - клітин на запальний процес проявляється їх інтенсивною міграцією в патологічне вогнище. Визначення їхньої кількості в крові має важливе практичне значення, особливо для визначення перебігу запального процесу на всіх його етапах [42, 57, 116, 172]*.*

У той же час, зниження відносної кількостіТ – лімфоцитів, яке спостерігається при НВК, може відзначатись при запальному процесі найрізноманітнішої етіології, фактично без винятку [73, 163, 173, 183].

Досліджувані регуляторні субпопуляції Т – лімфоцитів, згідно з даними літератури, піддаються фізіологичним коливанням (з великою амплітудою коливань) залежно від фази біоритму чи сили і якості нагромаджених факторів. На різних етапах запального процесу кількість у крові Т – хелперів і Т – цитотоксичних клітин змінюється, але так, що їхнє співвідношення (Тх/Тц ) не стає меншим 1. При складному та тривалому перебігу запального процесу співвідношення Тх/Тц може бути меншим 1. Певне клінічне значення має зворотня картина, коли під час деяких патологічних процесів відбувається збільшення співвідношення Тх/Тц, що часто буває при гострій фазі різних запальних захворювань з наявністю деструктивних процесів на СО [98, 149].

Однак при цьому деякі науковці стверджують, що схожа картина може зустрічаться і у фактично здорових людей [53, 60, 73, 99, 134].

У пацієнтів на НВК може визначатися 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 [80, 142, 172].

Одним з найважливіших показників імунного статусу організму є В – лімфоцити, основною ефекторною функцією яких є вироблення антитіл [42, 62, 81, 159]. У пацієнтів з НВК спостерігається тенденція до збільшення абсолютного рівня В – клітин, що може бути при запальних процесах в організмі, однак, досить часто запальний процес може тривати і без збільшення відсоткової кількості В – лімфоцитів [60, 73, 99, 209, 210].

Порушення місцевого імунітету включають значне збільшення у СО товстої кишки кількості імуноглобулін (Іg) – продукуючих клітин; зміну відносин імунорегуляторних субпопуляцій Т – клітин; зниження вмісту секреторного Іg А в епітеліальних клітинах, зростання експресії антигенів епітеліальної базальної мембрани і судин; активацію у цих структурах комплементу класичним шляхом і виявлення локальних аутоантитіл [163, 173, 220, 234]. Зміни з боку гуморального імунітету у хворих на НВК проявляються дисбалансом рівня Ig. Плазматичні клітини, які перебувають у вторинній лімфоїдній тканині, продукують Ig. Показники вмісту в крові Іg різних видів є самостійними параметрами, які дозволяють оцінювати функціональну активність ланки В-лімфоцитів в роботі імунної системи [42, 73, 99, 130].

Найінформативнішою прогностичною ознакою є підвищення рівня Ig А, особливо при тривалому перебігу процесу. Доведено, що ступінь підвищення вмісту Ig А відповідає ступеню важкості захворювання. Збільшення кількостіIg А в крові може бути пов’язане з гострим запальним процесом слизових оболонок різної локалізації.

Одночасно деякі автори вказують, що при хронічному патологічному процесі на СО рівень Ig А, як правило, перебуває в межах норми [73, 173, 220].

Також відзначається підвищення вмісту Ig М и Ig G. Крім цього, застосування імуногістохімічних методів дослідження дозволило виявити збільшення кількості Ig G в клітинах СО товстої кишки. Прийнято вважати, що Ig М і Ig G не мають подібних індикаторних властивостей оцінки ступеня запального процесу, як Ig А, а їх збільшення варто розглядати як компенсаторну реакцію. Збільшення продукування Ig G може означати підвищення місцевого вироблення антитіл, здатних опосередковувати ефекторні функції (наприклад, активацію комплементу чи кліткову цитотоксичність) при НВК [1, 50, 73, 172].

Збільшення вмістуIg Е в сироватці крові може спостерігатися при різноманітних алергійних захворюваннях організму, що деякі вчені трактують як фактор ризику виникнення НВК [101, 111, 175]. Однак, лише рівень Ig Е не є показником алергійного компоненту, оскільки важливу роль у виникненні клінічних симптомів відіграють також генетичні і навколишні фактори [50, 58, 100, 130].

Одним з найбільш суттєвих і постійних порушень імунного статусу при НВК вважають збільшення рівня ЦІК. Існує думка, що імунопатологічні зміни епітеліальної мембрани і капілярів при НВК призводять до порушення метаболізму і структури епітеліальних клітин, що в свою чергу викликає аутоімунізацію їх антигенами та зростання рівня ЦІК [80, 90, 98]. Імунні комплекси стимулюють або гальмують специфічну імунну відповідь, у результаті чого можуть спричиняти багато патологічних процесів [231, 247]. ЦІК можуть, наприклад, відкладатися в стінках дрібних судин шкіри, суглобів і нирок, активуючи комплемент і спричиняючи підгострі запальні захворювання, що ушкоджують тканини. Розвиток багатьох позакишкових проявів при НВК пов’язують з названим механізмом дії ЦІК[42, 116, 124, 149]. В період загострення їх кількість зростає майже в 2 рази. Хоча ці показники знижуються в фазу ремісії, нормальних значень вони можуть так і не досягти [98, 99, 100, 107].

Імунопатологічні зміни епітеліальної мембрани і капілярів призводять до порушення метаболізму і структури епітеліальних клітин, що в свою чергу викликає аутоімунізацію їх антигенами [142, 172, 247]. В результаті розвивається аутоімунний процес, який призводить до появи лімфоцитів, сенсибілізованих до антитіл СО кишечнику [42, 57, 209, 210], внаслідок чого розвивається запальний процес у СО з появою виразок, некрозів, вираженої інтоксикації, кишкових кровотеч і інших симптомів захворювання [143, 192, 265].

Активація імунокомпетентних клітин супроводжується синтезом ними цитокінів, котрі відіграють центральну роль у регулюванні місцевої імунної відповіді в кишечнику [134, 159, 160, 218]. Вони передають сигнал між різними популяціями клітин і здатні регулювати не тільки синтетичну активність клітин СО кишки, а й впливати на стан загального імунітету [91, 124]. При НВК відмічається гіперпродукція прозапальних цитокінів, таких як ІЛ – 1, 2, 6, 8 та ФНП – α [98, 154, 155, 172, 213]. Одним з важливих протизапальних цитокінів, які беруть участь в запуску специфічної імунної відповіді є ФНП-α [60, 81, 130, 255]. Основні прояви біологічної активності ФНП-α – вибіркова цитотоксичність стосовно деяких пухлинних клітин, участь в регуляції імунної відповіді і запалення та ін. ФНП-α бере участь не тільки в захисних реакціях, але і в процесах деструкції, які присутні при запаленні. Він виступає одним з медіаторів деструкції тканин, звичній при довготривалому, хронічному запаленні [76, 80, 98, 207]. При цьому ІЛ-1 запускає системні гострофазові реакції, стимулює підвищення синтезу ІЛ- 2, 6, 8 [53, 180, 207]. Підвищення ІЛ-2 забезпечує аутокринну стимуляцію Т – лімфоцитарної проліферації, стимулює ріст В – лімфоцитів, функціональну активність природних кілерів, призводить до активації і диференціювання лімфоцитів, що, на думку деяких авторів, спричиняє посилення аутоагресії у хворих на НВК [53, 167, 172]. ІЛ- 8 стимулює хемотаксис і викликає активацію Т- лімфоцитів з утворенням кисневих радикалів і вивільненням лізосомальних ферментів, а також може регулювати міграцію активованих нейтрофілів до зони запалення [42, 98, 130, 134]. Підвищення рівнів ІЛ - 6 і ФНП - α може призводити до дисрегуляції диференціювання В – лімфоцитів і синтезу антитіл, а підвищення ФНП - α в загальному пулі прозапальних цитокінів може сприяти розвитку аутоагресії [142, 180, 194, 259].

На думку відомого спеціаліста Claudio Fiocchi, кишкові цитокіни на цей час треба розглядати в якості ключового компонента в патогенезі запальних захворювань кишечнику [183, 210].

За останні роки значний інтерес викликають роботи по вивченню циркулюючих антитіл до нейтрофілів. При дослідженні сироваток хворих ці антитіла, визначені як anti – neutrophil cytoplasmic antybody (ANCA), виявлялися у 70% хворих на НВК [47, 136].

Однак чіткого зв’язку між наявністю ANCA і активністю, а також поширенням запального процесу в товстому кишечнику виявлено не було [47, 221, 222]. При цьому, згідно останніх наукових досліджень, ці серологічні маркери не рекомендують використовувати, як для діагностики так і для контролю за якістю лікування НЗЗК [44].

Викликають інтерес роботи по визначенню калпротектину у хворих на НВК. Калпротектин виробляється нейтрофільними гранулоцитами і у пацієнтів із НВК виділяється через стінки кишечнику у збільшеній кількості, як наслідок міграції лейкоцитів [44, 130].

Однак кількісний аналіз калпротектину у випорожненнях можна використовувати як діагностичний тест тільки для розмежування НЗЗК та синдромів подразнення кишечнику, а не для розмежування та диференційної діагностики між НВК та хворобою Крона (ХК) [44]. Тобто, він не є специфічним для НВК.

Таким чином, накопичилась велика кількість літературних даних про виникнення значних імунологічних порушень при НВК [71, 169, 191]. На теперішній час не виникає сумнівів, що неадекватна імунна відповідь при наявності ряду ендогенних факторів реалізується в альтерацію та хронічне запалення стінки кишечнику [152, 161]. Але, незважаючи на значний фактичний матеріал по імунному статусу хворих з даною патологією, до цього часу невідомо, чи первинні імунні порушення, чи вони виникають у відповідь на хронічне запалення (тобто вторинні) [99, 149]. Крім того, не встановлені компоненти товстої кишки з доведеною роллю аутоантигенів [98, 100, 230]. Виходячи з вищевикладеного, вивчення патогенетичних механізмів НВК є важливою проблемою теоретичної і практичної медицини, яка потребує подальшого вирішення.

1.2. Клініка, діагностика та лікування неспецифічного виразкового коліту

Перебіг, поширення і важкість ураження при НВК можуть бути дуже мінливими. Клінічні симптоми НВК дуже різноманітні [6, 30, 35, 71, 83]. Зміну періодів ремісії і загострення передбачити в багатьох випадках буває так само складно, як і тривалість загострення та виникнення місцевих чи системних ускладнень [14, 77, 90, 150].

До останнього часу вважали, що НВК – некротизуюче запалення СО тільки товстої кишки, яке, як правило, локалізується в її дистальних відділах [5, 83, 200, 214]. Зміни насамперед виникають у прямій кишці, в подальшому поширюються в проксимальному напрямку [63, 117, 133, 141]. Залежно від локалізації патологічного процесу НВК поділяється на дистальний, лівосторонній і тотальний. Визначення субтотального ураження не впливає на тактику лікування. Дистальна форма виразкового коліту – це ураження прямої чи прямої і сигмовидної кишки, лівосторонній коліт – ураження до середини поперечно-ободочноїкишки (частіше до лівого згину ободкової кишки), а тотальний коліт – ураження всієї товстої кишки [1, 133, 135, 136].

Діагностика НВК є комплексною і ґрунтується на даних клінічного обстеження пацієнта, результатах лабораторних і інструментальних методів досліджень [14, 30, 49, 62, 128].

Провідним симптомом НВК є кровотеча. Водночас виділення крові у хворих на НВК не завжди є обов’язковим, інколи при легкому перебігу хвороби хворі не скаржаться на наявність домішок крові у випорожненнях [47, 74, 131, 136].

Другим характерним симптомом НВК є часті та рідкі випорожнення, [32, 58], що, на думку ряду авторів, пов’язане з прискореним просуванням кишкового вмісту, посиленням надходжень в отвір кишки ексудату і транссудату, які виділяються запаленою СО [140, 143, 250].

Однак необхідно мати на увазі, що пронос є характерним, але не обов’язковим симптомом НВК. Так, при дистальних формах захворювання (проктитах і проктосигмоїдитах) від 30% до 50% хворих у період загострення страждають від закрепів поряд з частими несправжніми позивами [14, 30, 128], а інколи вони супроводжуються тенезмами – імперативними позивами з невеликою кількістю випорожнень, слизу і больовими відчуттями в прямій кишці. Найчастіше у хворих на НВК позиви до випорожнень бувають вночі і зранку [128, 133].

Болі в животі при НВК бувають різного характеру, та найчастіше вони переймоподібні. У деяких пацієнтів спостерігається посилення болю перед випорожненням і зменшення після випорожнення [6, 23, 32, 35]. Однак, слід зазначити, що практично у 50% хворих больовий синдром відсутній [1, 95, 133, 210].

Багато авторів стверджують, що на початкових стадіях НВК може неправильно інтерпретуватися як синдром подразненого кишечнику [36, 55, 97, 102, 139]. Це трапляється у випадках, коли спостерігаються посилення болів перед і зменшення їх після випорожнення, а також коли пронос та переймоподібні болі в животі виникають періодично [49, 74, 77, 95, 97].

Ще одним симптомом НВК вважається втрата ваги тіла [107, 128, 141]. Основною причиною втрати ваги тіла вважають те, що між появою перших симптомів минає довгий період, на протязі якого хворі з болями в животі, втратою апетиту, нудотою не можуть отримувати необхідної кількості їжі [195, 227]. Деякі дослідження показали, що у дітей з НВК втрата ваги тіла є головною ознакою [2, 16, 20, 64].

Пильну увагу дослідники звертають на різні позакишкові прояви НВК, які часто передують кишковим проявам, а також можуть розвиватися в період ремісії [38, 138, 150, 158]. Позакишкові прояви зустрічаються у 50-60% хворих на НВК. Найбільш поширеними шкірними виявами є вузлова еритема, гангренозна піодермія, пустульний дерматоз, гіперкератоз [14, 28, 38, 168]. Ураження порожнини рота, як видно з літератури, частіше спостерігаються при ХК – афтозний стоматит, виразки і тріщини на губах та СО порожнини рота [51]. Проте виявлені випадки ураження порожнини рота і у пацієнтів із НВК [1, 74].

Найчастіше у хворих з НВК спостерігається ураження суглобів у вигляді артритів, сакроілеїту, анкілозуючого спондиліту, які виявляються, як правило, при активному запальному процесі в кишечнику [1, 14, 51], але можуть виникати задовго до початку кишкових симптомів [28, 38, 116, 138, 205].

Частота різних запальних захворювань очей у вигляді іридоциклітів, увеїтів, склеритів та епісклеритів коливається в межах 4-10% [14, 22, 136, 164]. При цьому клінічні дослідження показали, що при НВК ця патологія може виникати задовго до клінічних проявів кишкової патології [38, 54, 76].

Важливе значення має ураження печінки при НВК. Спостерігається розвиток жирового гепатозу, хронічного гепатиту з переходом в цироз печінки [38, 150], але деякі автори розглядають цю патологію не тільки як позакишковий прояв, а і як ускладнення основного захворювання та його терапії [14, 28, 51, 52]. Досить широко дискутується питання виникнення первинного склерозуючого холангіту при НВК, причому він також може діагностуватися до появи перших клінічних ознак захворювання кишечнику [30, 76, 136, 138]. Однак досі не встановлено зв’язок між виникненням НВК та розвитком первинного склерозуючого холангіту [22, 133, 158, 196].

При НВК описані також випадки виникнення жовчнокам’яної хвороби, ураження нирок (гломерулонефриту, сечокам’яної хвороби, амілоїдозу), підшлункової залози (гострого панкреатиту), легень (пневмоніту, інтерстиціального фіброзу, бронхіту, плевриту), нервової системи (нейропатій, цереброваскулярних ускладнень), порушення гемостазу, тромбоемболійних ускладнень і васкулітів [14, 136, 138, 1610].

Тобто, у осіб з НВК нерідко відмічаються численні захворювання, які вказують на ураження різних органів та систем. Проте, залишається нез’ясованим, чи можуть вони розцінюватись як позакишкові прояви, ускладнення і наслідки основного захворювання, чи як результат побічної дії лікарських засобів чи як прояв захворювань, які випадково збігаються [39, 40, 51, 133, 169].

Тривалий перебіг НВК може викликати різні кишкові ускладнення. Найбільш небезпечним ускладненням є перфорація вмісту кишки в черевну порожнину [28, 62, 105]. Обструктивні ураження кишечнику (стриктури і стенози) виявляються у 7-11% хворих на НВК [1, 21, 136], як наслідок хронічного запалення з розвитком фіброзу [86, 62, 212]. Сильні кишкові кровотечі зустрічаються у 1-6% хворих [30, 105, 131].

При цьому слід особливо відмітити, що одна з найбільш характерних діагностичних ознак ХК - нориця, яка виникає внаслідок трансмурального запалення кишкових стінок і глибоких виразкових дефектів [74, 107, 136], може спостерігатися і у хворих на НВК. Деякі автори відмічають виникнення прямокишково-піхвових нориць та нориць заднього проходу при НВК [1, 30, 136].

Внутрішні нориці, а також перфорація стінок кишки приводять до виникнення абсцесів. Ці абсцеси, як видно з літературних джерел, часто не розпізнаються, оскільки очікувані клінічні ознаки (біль у животі, лихоманка, локальне напруження черевної стінки) присутні не завжди, а застосування ліків може маскувати клінічні симптоми [118, 136, 148, 257].

При важкому перебігу захворювання може розвинутись гостра токсична дилатація товстої кишки (токсичний мегаколон), яка описується в літературі як наслідок важкого трансмурального запалення з утворенням глибоких виразок і виникаючих у результаті цього паралічів гладком’язових волокон [14, 54, 62, 105].

Поряд з місцевими і системними запальними ускладненнями, які виникають в осіб із НВК, у частини пацієнтів в ураженій ділянці кишки можливий розвиток злоякісної пухлини [10, 108, 165, 199, 245]. При цьому, в літературі НВК правомірно розглядають як передракове захворювання [56, 65, 165, 240, 249]. Ризик колоректального раку (КРР) для хворих на НВК збільшується щорічно на 0,5-1% через 8-10 років після діагностування і досягає свого максимуму через 20 років після початку хвороби [30, 59, 198, 199, 229]. Деякі дослідники вказують на те, що величина ризику КРР збільшується, якщо діагноз був встановлений у ранньому віці (до 20 років) [249], а також при тривалому періоді симптоматики і важкості хвороби, при панколіті з важким запаленням, разом із первинним склерозуючим холангітом, сімейною схильністю до КРР та ілеїту [165, 188, 240, 242].

Таким чином, клінічні ознаки НВК дуже різноманітні [1, 30, 131, 214, 227]. Наявність позакишкових проявів у хворих НВК часто ускладнюють своєчасну діагностику основного захворювання, особливо на початковій стадії розвитку [28, 97, 116, 138, 205] і точне розмежування позакишкових проявів та захворювань, які можуть супроводжувати НВК, також неможливе, оскільки етіопатогенез даного захворювання залишається неясним [1, 54, 116, 136, 143].

Метою лабораторних досліджень, які проводяться при НВК, є отримання інформації про активність захворювання, своєчасне розпізнавання ускладнень і рецидивів, а також оцінка ефективності лікування [14, 139, 150, 253]. Для встановлення активності захворювання призначають загальний аналіз крові, в якому відзначається прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитоз зі зміщенням вліво, за наявності ректальних кровотеч – зменшення рівня гемоглобіну і числа еритроцитів [17, 195].

У той же час, необхідно відзначити, що нормальні значення ШОЕ не виключають наявності рецидиву захворювання [10, 14, 206].

У хворих з помірно важким чи важким перебігом НВК часто відзначається підвищений рівень тромбоцитів, який, на думку ряду авторів, є важливим критерієм активності захворювання [151, 171]. Останнім часом в наукових виданнях розглядається питання зв’язку між тромбоцитами і нейтрофілами в активній фазі виразкового коліту. Ці дослідження продемонстрували, що близькість активованих тромбоцитів і нейтрофілів – це значна патологічна зміна як ураженої СО товстої кишки, так і периферичної крові у хворих на НВК у фазі активності. Це дає підстави вважати, що взаємозв’язок тромбоцитів і нейтрофілів може відігравати важливу роль у розвитку запального процесу при НВК [151, 171].

Але причина виникнення тромбоцитозу при цьому залишається не з’ясованою і в деяких наукових роботах розглядається як наслідок анемії і нестачі заліза, підвищеного оновлення тромбоцитів і зменшення тривалості їхнього життя [1, 138, 151]. При цьому спостерігається підвищення активації та агрегації тромбоцитів, що дає підстави деяким ученим вважати це суттєвим фактором ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень [30, 51, 54, 171].

Біохімічний аналіз крові дозволяє визначити високий рівень С-реактивного білка (СРБ), гострофазових білків у сироватці крові, (α1-антитрипсину, α1-кислого глікопротеїну (орозомукоїду), α1-антихімотрипсину і гаптоглобіну), але на жаль вони є неспецифічними маркерами запальної реакції [14, 128]. На думку деяких авторів, вміст СРБ в сироватці вірогідно корелює з клінічними показниками активності НВК, хоча при цьому відзначається, що у хворих на НВК рівень СРБ підвищується мало [1, 14, 29, 84].

Для визначення активності запалення при НВК запропоновані клінічні індекси, які враховують такі показники, як ШОЕ, рівень гемоглобіну, гематокриту, альбуміну [2, 14, 54, 77, 121, 131].

Для виключення патології печінки і біліарної системи необхідне визначення біохімічних маркерів цитолізу, холестазу, функціонального стану органа (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамма-глутамилтранспептидази, білірубіну, холестерину, білка і білкових фракцій) [74, 242]. Рівень креатиніну і сечовини сироватки крові, а також загальний аналіз сечі дозволяють оцінити функціональний стан нирок [38, 54, 150].

Копрологічне обстеження дозволяє виключити зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози та ентеральну недостатність [58, 133].

Більшість авторів відзначають, що необхідно досліджувати кишкову мікрофлору шляхом бактеріологічного дослідження випорожнень, перш за все, для диференціальної діагностики неспецифічних і специфічних захворювань кишечнику [77, 82, 144].

Перспективним і досить важливим для визначення прогнозу захворювання і тактики ведення хворого, на думку деяких вчених, є оцінка клітинної і гуморальної ланок імунітету, стан місцевих імунних відповідей на рівні стінок кишки, наявність циркулюючих товстокишкових антитіл, визначення антизапальних цитокинів, ANСА, генетичних маркерів, рецепторів ІЛ [163, 221, 222, 234].

Але ряд інших авторів підкреслює, що роль вищевказаних факторів залишається повністю не доведеною і потребує подальшого вивчення і підтвердження в дослідженнях із залученням великої кількості пацієнтів [44, 50, 57, 81].

Таким чином, проаналізувавши дані літератури, можна вважати, що на даний час немає специфічних лабораторних показників, які були б патогномонічними для НВК [14, 141, 196]. Крім цього, на думку більшості вчених, відсутні лабораторні показники, які дозволили б точно передбачити час виникнення рецидиву НВК [83, 84, 170, 227].

Ендоскопічні дослідження верхніх і нижніх відділів ШКТ – важлива частина діагностики НВК і контролю за ефективністю їх лікування [23, 64, 128, 131, 170]. Найбільш інформативним методом є колоноскопія, яка дозволяє визначити поширеність патологічного процесу в товстій кишці, наявність змін в термінальній ділянці здухвинної кишки, визначити ступінь важкості захворювання, а також отримати біопсійний матеріал з будь-якої оглянутої ділянки органа для верифікації діагнозу, проведення диференціальної діагностики, а також виключення дисплазії і малігнізації [10, 37, 170, 227, 248].

Первинними ендоскопічними ознаками НВК є набряк і гіперемія СО, а також грануляції на її поверхні [23, 146]. СО відрізняється підвищеною вразливістю, при контактуванні з ендоскопом відзначається кровоточивість [14, 94, 136, 170]. У випадку прогресування запалення утворюються невеликі поверхневі виразки, оточені зміненою запаленням СО, схильною до спонтанних кровотеч [146, 186, 214]. Виразки, частково покриті гнійним ексудатом, а частково – фібрином, зливаються, по краях виразок формуються запальні поліпи [79]. Вони можуть рости до кількох сантиметрів, а виразкові утворення на їх поверхні можуть створювати картину, яка схожа на злоякісне утворення [37, 59, 75, 118, 188].

При тривалому перебігу НВК можуть виникати стриктури, внаслідок гіпертрофії м’язової оболонки стінок товстої кишки, що призводить до клінічно значимих стенозів [14, 170]. Але при цьому ряд авторів вказують на те, що стриктури малохарактерні для НВК, і якщо спостерігається локалізоване звуження отвору кишки, то це повинно викликати підозру на рак, гранульоматозне чи ішемічне ураження [64, 136, 214].

Ряд наукових публікацій останніх років містить дані про наявність патології верхніх відділів ШКТ при НВК [24, 158, 248, 252]. І.В.Маєв (2005р.) вважає, що хелікобактерна інфекція визначається у пацієнтів із НВК – у 10-65% [78]. Проте ураження СО езофагогастродуоденальної зони при НВК, на думку більшості дослідників, не пов’язано з основним патологічним процесом [202, 248].

Отже, ураження прямої кишки і дифузний характер патологічних змін у товстій кишці, які поширюються в проксимальному напрямку від анального каналу, традиційно в літературі вважались типовими ендоскопічними ознаками НВК. Навпаки, перериваний характер ураження СО товстої кишки і відсутність запалення в прямій кишці свідчать про діагноз ХК [15, 16].

В останні роки деякі дослідники відзначали переривний характер запалення СО товстої кишки та відсутність ураження прямої кишки не тільки у хворих на НВК, які отримували системне чи ректальне лікування протизапальними препаратами, але навіть у пацієнтів, які взагалі не лікувались [30, 63, 117, 186]. За даними Л.И.Аруина та Л.Л.Капуллера. (1998 р) ураження прямої кишки при ХК виявляється у 50% хворих, а при НВК, іноді, відмічаються виразки, які розташовані у вигляді паралельних рядів, при цьому СО між ними зберігається [5].

Таким чином, незважаючи на всі переваги ендоскопії, багато досліджень показують, що на даний час немає ендоскопічної картини, яка в ізольованому вигляді була б абсолютно патогномонічною для НВК. Тому дані ендоскопії враховуються в діагностиці НВК в комплексі з результатами клінічних та лабораторних досліджень [30, 82, 83, 114].

Традиційні методи рентгенологічного дослідження відіграють певну роль при діагностиці ускладнень, а також при дуже важкому перебігу захворювання [23, 62]. Оглядовий знімок черевної порожнини робиться у всіх випадках важкого загострення для виявлення вільного повітря в черевній порожнині, як ознака перфорації стінки кишки, яка може виникнути при НВК у будь-якій ділянці кишечнику, а також для виявлення кишкової непрохідності і уточнення її локалізації [1, 68, 129].

Більш інформаційним методом, на думку більшості авторів, є рентгенологічне дослідження методом подвійного контрастування, яке дозволяє визначити поширеність патологічного процесу в кишечнику, а також діагностувати ураження тонкої кишки [68, 74, 108, 136]. Крім того, це дослідження має важливе значення для отримання уявлення про анатомічну форму кишки, але основну роль, за даними літератури, воно відіграє у випадках наявності стриктур, які унеможливлюють проведення колоноскопії [54, 115, 129].

При НВК на ранній стадії рентгенологічні зміни можуть бути мінімальними і проявляються тільки зубчастістю контуру товстої кишки. У ході розвитку процесу з’являється несистематичність гаустрацій чи їх відсутність, звуження отвору кишки та її вкорочення, виявлення стриктур, а чергування псевдополіпів та острівків нормальної слизової між виразками надає кишці вигляду „ринви” [14, 136].

Отже, рентгенологічне дослідження дозволяє в деяких випадках отримати важливі дані при застосуванні в рамках первинної діагностики, у першу чергу для визначення стану тонкої кишки [68, 238] та запальних змін у термінальному відрізку здухвинної кишки [86, 131]. Та все ж, за даними ряду вчених, при рентгенологічному дослідженні часто не вдається отримати даних, специфічних для НВК [14, 83, 214].

До неінвазивних методів первинної діагностики НВК належить ультразвукове дослідження (УЗД). Але цей метод, на думку деяких дослідників, краще підходить для обстеження дітей, вагітних, а також у випадках гострих форм хвороби, коли рентгенологічне й ендоскопічне дослідження не призначаються [88, 241]. Крім того, УЗД дає можливість визначити ехоструктури кишки, потовщення її стінки, діагностувати кишкові ускладнення (абсцеси, стриктури, кишкову непрохідність, пухлиноподібний конгломерат, токсичну дилатацію товстої кишки) [242]. Допоміжну роль відіграє УЗД у діагностиці позакишкових та супутніх захворювань при НВК (жовчнокам’яної і сечокам׳яної хвороби, первинного склерозуючого холангіта та інших) [14, 40, 133].

Але при цьому багато авторів стверджують, що можливості УЗД обмежені, тому в ході нагляду за перебігом захворювання від них не варто очікувати точних даних про протяжність ураження кишечнику та результати виміру товщини стінки кишки [88, 238, 246, 274]. В опублікованих до цього часу роботах відсутні дані про кореляцію УЗ-картини з показниками індексу клінічної активності, а також з результатами лабораторних досліджень параметрів запалення в ході контролю за ефективністю лікування [88, 118, 280].

Морфологічна діагностика НВК є комплексною і складається з макроскопічного вивчення препарату і гістологічного висновку [89, 195, 200].

За даними літератури, в період активного запалення основними гістологічними ознаками НВК є: ерозії чи плоскі виразкові дефекти, інфільтрація СО кишки лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами, еозинофілами і поліморфно-ядерними лейкоцитами, які утворюють крипт-абсцеси. Зміни епітелію проявляються зниженням кількості келихоподібних клітин, порушенням будови залоз, метаплазії клітин Паннета. Спостерігаються тромбози в капілярах, повнокрів’я судин СО і підслизової основи [123].

Залежно від істинної глибини розповсюдження запалення гістологічні зміни різного ступеня враженості можуть спостерігатись в усіх анатомічних структурах стінки кишечнику [1, 89, 103].

При цьому слід особливо відмітити, що інколи при активному виразковому коліті можуть виявлятись гранульоми (в 5 – 10% випадків всіх операційних препаратів), хоча останні традиційно вважаються критерієм, який виключає діагноз НВК. Гранульоми у хворих НВК найчастіше за все представлені гранульомами чужорідного тіла з багатоядерними гігантськими клітинами. Вони локалізуються переважно в СО, де розміщуються по краю запально змінених крипт або ж по краю виразкових уражень [5].

При затуханні процесу запальний інфільтрат значно зменшується. Фіброзні зміни у підслизовому шарі при НВК практично не спостерігаються [123, 136], хоча, за даними деяких авторів, підслизова основа може потовщуватись, у ній з’являються розростання жирової і склерозованої сполучної тканини [103]. У той же час, як правило, не спостерігається розвиток рубців, які б поширювались на всі шари стінки кишки [5, 65].

Вважається, що тонка кишка при НВК не втягується в патологічний процес. Але гістологічні дослідження СО тонкої кишки у хворих НВК, проведені рядом вчених, виявили в ній запально-дистрофічні зміни [77, 89, 112].

Важливо відзначити, що у 5% усіх випадків навіть при дослідженні операційних препаратів і використанні всіх клінічних даних не вдається встановити діагноз [82, 214], тому що виявляються тільки ознаки неспецифічного запалення, що й відзначається в патологоанатомічному висновку до описання препарату [5].

Отже, роль морфологічного дослідження в диференційній діагностиці НВК остаточно не встановлена. В основному в клінічній практиці гістологічне обстеження біоптатів застосовують з метою диференційної діагностики з аденокарциномою, чи пухлинною дисплазією при тривалому перебігу захворювання [200]. Гістологічна картина як при дебюті, так і при черговому рецидиві у різних хворих відзначається багатим поліморфізмом [65, 136]. Відсутні чіткі патогістологічні критерії, які допомогли б встановити діагноз НВК. Для правильної інтерпретації гістологічних даних обов’язково необхідно проаналізувати додаткову інформацію про локалізацію ураження, анамнестичні дані (тривалість захворювання і особливості його перебігу), дані ендоскопічного і рентгенологічного обстежень, результати проведеного лікування. Відсутність цієї додаткової інформації суттєво обмежує діагностичні можливості гістологічного обстеження біоптатів і може схилити до неправильного діагнозу [1, 5, 28].

Таким чином, до теперішнього часу у нас в країні і за кордоном немає єдиних діагностичних критеріїв НВК [36]. Аналізуючи анамнестичні дані, результати клінічного, лабораторного, ендоскопічного, ультразвукового, рентгенологічного і гістологічного обстежень у хворих на НВК, можна сказати, що існують деякі ознаки, які дозволяють діагностувати захворювання. Але на думку переважної більшості авторів, такий висновок не відповідає дійсності, оскільки практично немає жодної ознаки, яка була б однозначно патогномонічною, тобто завжди зустрічалася при НВК [82, 131, 136].

Крім того, не спостерігається чіткої кореляції між клінічними проявами захворювання та протяжністю патологічного процесу в кишечнику, а окремі симптоми недостатньо відображають активність і ступінь важкості захворювання та не дозволяють зробити висновок про його перебіг та прогноз [74, 103, 186, 237].

У зв’язку з вищевказаним, для оцінки активності захворювання, ступеня його важкості, об’єктивізації результатів лікування запропоновано велику кількість різноманітних індексів. Проте багато авторів стверджують, що числові індекси не можуть служити „золотим стандартом” оцінки активності та важкості перебігу захворювання [1, 69, 74, 136]. Досвід застосування ендоскопічних індексів при НВК переконливо показує, що існує вельми слабка кореляція між ендоскопічною картиною та вираженістю клінічних симптомів [64, 131, 147]. В рамках терапевтичних досліджень відмічено, що тільки у 30% хворих НВК з клінічною ремісією захворювання діагноз підтверджується ендоскопічно [1]. Клінічна активність лише частково корелює з ендоскопічними та гістологічними даними і, на думку більшості вчених, є вирішальним методом визначення характеру перебігуНВК [1, 117, 196]. Зникнення суб’єктивних і деяких об’єктивних проявів хвороби випереджає ендоскопічну симптоматику, що спричиняє необхідність тривалої, постійної терапії до досягнення ендоскопічної ремісії [85].

Серед усіх відомих індексів, які застосовуються в рамках клінічних досліджень, найбільш прийнятними для НВК являються: індекс клінічної активності (ІКА) по Rachmilewitz (1989р.), по Schroeder або клініки Мауо - [124, 136].

Як в наукових дослідженнях, так і в практичній медицині західноєвропейських і північноамериканських держав широко застосовується оцінка загальних параметрів якості життя, а також параметрів якості життя, специфічних для запальних захворювань кишечнику. Згідно визначення Всесвітньої організації охорони здоров’я поняття «якість життя» - це сукупність факторів, які визначають фізичний, психологічний, емоційний, соціальний стан хворого, заснований на його суб’єктивному сприйнятті [27]. Ця оцінка якості життя дозволяє вирішувати ряд найважливіших завдань на індивідуальному (в інтересах конкретного хворого) і системному (для визначення ефективності нових лікувальних стратегій) рівні [1, 87, 122]. Проведені дослідження що до вивчення якості життя виявили, що цей показник у хворих на НЗЗК низький у період загострення та значно поліпшується в період ремісії і після проведення адекватної терапії при всіх його нозологічних формах. Використання міжнародних опитувальників у групі НЗЗК в динаміці дозволяє найбільш повно оцінити якість життя, результати лікування та прогноз захворювання.

Однак відсутність достатньої кількості досліджень, присвячених якості життя хворих на НВК не дозволяють чітко охарактеризувати істинні показники якості життя при цих захворюваннях, що викликає необхідність подальшого дослідження цієї проблеми [27].

Оскільки етіологія і точний патогенез НВК залишаються невідомими, його лікування зводиться до пригнічення активності запалення [13, 20, 69, 106, 196]. Неможливість застосування етіотропної терапії і наявність великої кількості факторів, які приймають участь у патогенезі НВК, на думку багатьох вчених, змушують застосовувати різні методи терапії, жоден з яких не є достатньо ефективним [29, 74, 118, 145, 147 ].

Результати лікування хворих на НВК залежать від специфіки використаної в клінічній практиці діагностичної програми [26, 94, 253, 256]. Основні вимоги до цієї програми – можливість за найкоротший термін встановити діагноз, а також найточніше визначити гостроту патологічного процесу в кишковій стінці і прослідкувати його динаміку при використанні різних методів лікування [7, 13, 61, 70, 113].

Діагностичний алгоритм при НВК має багатокомпонентну специфіку: встановлення факту захворювання, визначення його клінічної форми, обсягу враження і ступеня важкості процесу. При цьому, останні три фактори є визначальними при виборі адекватної лікувальної тактики [7, 31, 52, 94, 106].

„Золотим стандартом” лікування НВК, за даними більшості дослідників, є медикаментозна терапія, а хірургічне втручання залишається лише резервом для лікування ускладнень, стійких до консервативної терапії форм захворювань [21, 31, 126, 148, 203].

Лікування НВК передбачає систематичність і постійність, а вибір лікарського засобу, його дозування і шляхи введення визначаються фазою захворювання, важкістю перебігу і локалізацією запальних змін у кишечнику [14, 43, 61, 74, 145].

Для уніфікації підходів до лікування НВК використовують стандарти, розроблені на основі міжнародних угод – консенсусів, у яких закладені принципи доказової медицини, що значить чітко науково обґрунтовані рекомендації із застосування найефективніших способів лікування залежно від форми і важкості захворювання [13, 15, 94, 101, 118].

У сучасній стратегії фармакотерапії виділяють два основних напрямки: базисна терапія і симптоматичне лікування [43, 47, 118, 121, 211]. Метою базисної терапії є блокування основних ланок патофізіологічних імунних і запальних реакцій; симптоматичне лікування – нормалізація окремих клінічних і лабораторних показників, ліквідація дефіциту вітамінів, білків і мінералів, зниження важкості інтоксикаційного синдрому [13, 62, 69, 125, 135]. В основу базисної терапії входять препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) або месалазину, локальні і системні глюкокортикостероїди (ГКС), імуносупресори й інгібітори цитокинів [10, 52, 54, 225, 264], загальна ефективність яких при НВК становить 75-80% [33, 46, 74, 153].

Базисними препаратами першої лінії є препарати месалазину. Монотерапія із застосуванням препаратів месалазину є достатньою при легких і середніх формах важкості активної фази НВК [215, 235, 253, 262]. Препарати 5-АСК нормалізують цитокінову регуляцію та порушення в осередку запалення, мікроциркуляцію та слизоутворення, завдяки чому поліпшується мікрофлора [12, 39, 41, 106, 121]. Їм притаманна виражена протизапальна дія, яку пов’язують з пригніченням ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти і, відповідно, уповільненням синтезу і вивільненням простагландинів, уповільненням утворення цитокинів у СО товстої кишки. Знижуючи активність імунокомпетентних клітин, 5-АСК зменшує кількість вільних радикалів і є досить сильним антиоксидантом [25, 38, 74, 104, 145].

Однак, якщо при такому лікуванні бажаного ефекту не досягається протягом 6-8 тижнів, а також при важких формах НВК, наявності позакишкових проявів і несприйняття препаратів першого ряду, виникає необхідність застосування базисних засобів другого ряду – ГКС, які сильніше впливають на імунопатологічні механізми, порушення цитокінової регуляції та стабілізацію мембран [12, 14, 145, 254]. Механізм їхньої дії відрізняється різноманітністю. Блокуючи фосфоліпазу А, ГКС підвищують стабільність мембран, нормалізують їх проникність, знижуючи антигенне навантаження на клітину, що є особливо важливим в умовах хронічного запалення кишечнику. ГКС стабілізують лізосомальні мембрани, блокуючи вихід протеолітичних ферментів і знижують альтерацію. Діючи на фосфоліпазу А, стероїди блокують синтез із арахідонової кислоти простагландинів, простациклінів і лейкотрієнів. Це знижує проникність капілярів, що в свою чергу зменшує ексудацію. ГКС знижують продукування протизапальних ІЛ (ІЛ-1; ІЛ-2; ІЛ-6; ІЛ-8, ФНП - α) [38, 52, 125, 196, 160].

Ефективність ГКС у пацієнтів з активними формами НВК складає 66-77% [30, 62, 120, 126]. Для підтримуючого лікування, за даними літератури, системні ГКС не використовуються, оскільки вони не впливають на тривалість періоду ремісії. [52, 54, 125, 174]. Крім того, тривале застосування ГКС пов’язане з пригніченням функції наднирників і великою частотою виникнення побічних реакцій, важкість котрих нерідко перевищує терапевтичну користь [13, 29, 225, 237]. Після відміни системних ГКС чи зменшенні дози нерідко виникають загострення захворювання (стероїдозалежні форми). Мінімізувати системні ефекти можливо шляхом введення в кишечник топічних ГКС, які мають виражений місцевий і мінімальний загальний вплив [46, 148, 237].

На жаль, препарати 5-АСК і ГКС не завжди ефективні для лікування НВК; існують резистентні, стероїдозалежні форми захворювання [29, 104, 120, 125]. У зв’язку з цим, у клінічній практиці застосовуються імунодепресанти [12, 70, 113, 136]. У багатьох наукових джерелах автори вказують на те, що відсутність точних даних про патогенез НВК не дає можливості виявити механізм дії імуносупресорів при НВК. Хоча висувається твердження, що вони пригнічують як клітинний, так і гуморальний компонент імунної системи кишечнику [128, 132].

Але імуносупресанти високотоксичні і їх застосування викликає багато побічних ефектів: лейкопенію, тромбоцитопенію, нефро- і гепатотоксичність, септичні ускладнення, появу гострого панкреатиту, алергічні реакції, диспепсії та інші [38, 52, 125, 150, 261]. Тому препарати цієї групи при НВК застосовуються лише для незначної кількості хворих [14, 46, 133, 145].

Ряд дослідників вказують, що додавання імуномодуляторів до комплексного лікування НВК позитивно впливає як на характер клінічного перебігу захворювання, так і на ендоскопічну картину СО товстої кишки [12, 104, 136, 156]. Але питання про позитивну терапевтичну дію цих засобів неможливо вважати вирішеним. Тим більше, що їхня ефективність не має серйозних наукових підтверджень в умовах багатоцентрових клінічних випробувань [118, 153, 162, 193].

Результати досліджень останніх десятиліть, присвячених вивченню механізмів запалення при НВК, ролі цитокинів у цьому процесі, дозволили окреслити нові перспективи лікування [76, 103, 104, 124, 145]. У клінічній практиці, як альтернативне, вже апробовано застосування антитіл до ФНП [181, 212, 232, 233, 258], які виявились ефективними при рефрактерних до базисної терапії формах ХК, перианальних ураженнях, фістулах при ХК [137, 190, 204, 217]. Доцільність застосування цієї групи препаратів при НВК вивчається, але результати проведених клінічних досліджень свідчать про їх високу ефективність, особливо при стероїдорезистентних формах [46, 133, 157, 182, 258].

Враховуючи те що базисні препарати при НВК безпосередньо не впливають на кишковий дисбіоз, стан енергетичного метаболізму, мало впливають на вільно-радикальне окислення і слизоутворення, не здатні нормалізувати розвиток метаболічних порушень, у терапії НВК широко застосовуються медикаменти, які впливають на ці ланки патологічного процесу [32, 38, 67, 186].

Для корекції виникнення метаболічних порушень застосовуються вітаміни, особливо в поєднанні з мікроелементами [14, 17, 34, 74]. На тлі запалення збільшується потреба в коферментах і стимуляторах метаболізму, однак ці речовини виконують не тільки замісний ефект. Вітаміни А, Е, метали змінної валентності (залізо, мідь, марганець, цинк) є природними антиоксидантами і, на відміну від базисних препаратів, не тільки знижують вільно-радикальне окислення, а й стимулюють антиоксидантний захист організму [67, 246]. Крім того, застосовують комплексні антиоксиданти, що особливо ефективні у разі місцевого застосування [244].

Нормалізація мікрофлори кишечнику за допомогою пробіотиків сприяє відновленню симбіотичних зв’язків між макро- і мікроорганізмами, а зменшення антигенного навантаження слугує кращій колонізації нормальної флори [4, 15, 175]. При цьому збільшується продукція нормальною мікрофлорою необхідних речовин, підвищується їхнє всмоктування і утилізація, поліпшується слизоутворення [45, 136].

У разі розвитку бактеріальних ускладнень використовуються антибіотики або протимікробні засоби, здебільшого ті, що діють на грампозитивну флору як місцевої, так і генералізованої дії [41, 45, 46, 135, 224]. Однак їхнє застосування пов’язане з небезпекою можливого погіршення стану облігатної кишкової флори і потребує подальшого використання пробіотиків [1, 23, 74, 176].

Важливе значення має повноцінне і раціональне харчування хворих НВК. Для пацієнтів цієї групи характерні дефіцит ваги тіла, обмінні порушення, які розвиваються від дефіциту білків, ліпідів, макро- і мікроелементів, непереносність деяких вуглеводів [112, 135].

Синдром недостатності харчування пов’язаний з підвищеною ексудацією кишечником плазмових білків, ферментативною недостатністю на тлі запальних і атрофічних змін слизової тонкої кишки, порушенням моторики, надлишковим бактеріальним зростом, підвищеною проникністю кишкового бар’єру [48, 58, 109, 143]. Тому на даний час лікувальне харчування розглядають як один з методів патогенетичної терапії [14, 136].

Куріння відіграє неоднозначну роль при НВК. У хворих на НВК куріння може спричинити ремісію захворювання. Механізм терапевтичної дії нікотину при НВК до теперішнього часу остаточно не з’ясований [133, 136, 201].

Таким чином, відсутність чітких уявлень про етиологію і патогенез, основні механізми формування хронічного запалення при НВК призвели до того, що на даний час НВК розглядаються як поліетиологічне захворювання [74, 141, 183, 196]. Предметом пильної уваги залишається вивчення ролі генетичних факторів, зовнішнього середовища, імунних механізмів, харчових і мікробних антигенів, зменшення захисних функцій слизового бар’єру кишечнику, кишкового дисбіозу, які призводять до формування хронічного прогресуючого запального процесу [92, 93, 120, 209, 247].

У діагностиці НВК, крім клінічних, важливу роль відіграють лабораторні й інструментальні методи дослідження. Однак даний комплекс заходів не завжди дозволяє адекватно оцінювати стан хворого, правильно прогнозувати перебіг патологічного процесу в кожному конкретному випадку, що утруднює проведення повноцінного і своєчасного лікування.

Останнім часом, завдяки застосуванню нових високоефективних лікарських засобів вдалось досягнути суттєвого прогресу в лікуванні НВК: знизити важкість перебігу хвороби, поліпшити якість життя пацієнтів, мінімізувати показники стосовно хірургічного лікування, відстрочити виконання оперативного втручання, яке інколи призводить до постійної інвалідизації хворого. Але жоден із застосовуваних сьогодні препаратів, на жаль, не дозволяє повністю вирішити проблему лікування НВК [46, 125, 150, 266].

Отже, підсумовуючи огляд літератури, присвячений проблемам НВК, необхідно відзначити певні успіхи, досягнуті за останні роки у їх вивченні. Одночасно слід визнати, що окремі питання патогенезу, діагностики і терапії потребують подальшого вивчення і поліпшення. Актуальним є пошук ефективніших методів традиційного лікування НВК з використанням препаратів 5-АСК, необхідно продовжувати вивчення можливості включення антицитокінової терапії в базисні схеми терапії. Також є важливою оцінка результатів різних схем лікування НВК з використанням сучасних концепцій і критеріїв медицини, яка базується на доказовості [236].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 100 осіб віком від 17 до 69 років. Основну клінічну групу складали 70 хворих на НВК, серед яких було 40 чоловіків (57,1%) і 30 жінок (42,9%), середній вік котрих складав 39,4±11,6 років. 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. За віковим і статевим складом група контролю не мала значних відмінностей від пацієнтів на НВК.

Контрольну групу складали військові пілоти, які поступили в Військово – медичний клінічний Центр Центрального регіону Міністерства Оборони України на планову лікарсько-льотну експертизу на предмет визначення придатності до льотної роботи. Усім пацієнтам контрольної групи були проведені вищезазначені обстеження та огляди всіх лікарів - фахівців в об’ємі, передбаченому для проходження лікарсько-льотної комісії.

Виходячи з мети та завдань, поставлених у роботі, вона була умовно розділена на три етапи.

На першому етапі всі пацієнти на НВК в активній фазі захворювання проходили клініко-лабораторне й інструментальне обстеження з метою дослідження особливостей перебігу, клінічних ознак, лабораторних, ендоскопічних, морфологічних, імунологічних показників, стану мікрофлори товстого кишечнику. Було проаналізовано термін з моменту появи перших симптомів до встановлення діагнозу НВК, а також різноманітність діагнозів на перших етапах захворювання, вивчалась наявність ускладнень.

Результати досліджень на другому та третьому етапах роботи дали можливість 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, а також оцінити 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.

Для верифікації клінічного діагнозу і оцінки ефективності різних застосованих методів лікування нами був обраний ряд спеціальних методів дослідження: загальноклінічний; лабораторний (включаючи бактеріологічний, імунологічний); ендоскопічний (візуальна оцінка СО шлунка, ДПК, товстої кишки та отримання біопсійного матеріалу); морфологічний; рентгенологічний; ультразвукову діагностику та статистичний.

2.1. Клінічний метод обстеження

Клінічний метод обстеження містив збір скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, фізикальний огляд пацієнтів (для виявлення кишкових і позакишкових проявів основного захворювання і супутньої патології). При вивченні анамнезу життя відзначались наявність у минулому оперативних втручань, у тому числі на кишечнику, наявність фактора ризику (паління). Обов’язково фіксувався час появи перших ознак захворювання, дата постановки діагнозу НВК та характер перебігу хвороби.

Об’єктивне обстеження пацієнтів здійснювалось за загальноприйнятою методикою. При цьому особлива увага зверталась на деталізацію скарг, больових відчуттів, характеру випорожнень та даних отриманих при пальпації живота.

Клінічну картину хвороби, виявлену об’єктивними методами, обов’язково доповнювали даними з «Щоденника пацієнта», де хворий самостійно відмічав вказані симптоми в період обстеження.

Клінічними критеріями постановки діагнозу були: частота рідких випорожнень, наявність патологічних домішок у калі (кров, слиз), нічних випорожнень, тенезмів, закрепів, болі у животі, здуття, буркотіння, гіпертермії, зниження маси тіла, загальної слабкості, втомлюваності, а також наявність кишкових і позакишкових ускладнень.

Визначення активності захворювання було необхідною умовою адекватного лікування і контролю за його ефективністю. Для оцінки активності захворювання при НВК у даній роботі застосовувався метод визначення індексу клінічної активності (ІКА), описаний D.Rachmilewitz (1989р.). Цей метод бальної системи оцінки ступеня важкості використовується у світовій гастроентерологічній практиці найчастіше [1, 38, 85, 124, 136]. Оскільки ступінь враження кишки тісно корелює з клінічними симптомами, оцінка активності по ІКА і ступені важкості при НВК співпадають [117]. ІКА по Rachmilewitz передбачає визначення не тільки клінічної, але й ендоскопічної активності (ендоскопічного індексу-ЕІ), тобто, таким чином враховується, що клінічна активність не завжди корелює з ендоскопічними даними [1, 85, 136].

Сума балів для ІКА відповідала таким формам НВК:

< 4 – ремісія;

4-8 – легкий ступінь;

8-12 – середньоважкий ступінь;

> 12 – важкий ступінь.

Сума балів для ЕІ відповідала таким формам НВК:

< 4 – ремісія;

4-6 - – легкий ступінь;

7-9 - середньоважкий ступінь;

>9 - – важкий ступінь.

Для оцінки загальних параметрів якості життя пацієнтів у нашому дослідженні була використана візуально-аналогова шкала (ВАШ) [1, 27, 87, 122]. Дана шкала схожа на шкалу термометра і призначена для суб’єктивної оцінки свого самопочуття пацієнтом. Найкращому стану здоров’я відповідає позначка «100», а найгіршому – «0». Пацієнт робив помітку на шкалі в тому місці, яке найбільше відповідало його самопочуттю на момент огляду.

Таким чином, для оцінки динаміки стану хворого і визначення ефективності терапії визначали активність захворювання по ІКА. Загальні параметри якості життя оцінювались суб’єктивно пацієнтами за ВАШ. Критерієм ефективності лікування було досягнення клініко-ендоскопічної ремісії.

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).

2.2. Лабораторні методи дослідження

Метою лабораторних досліджень, які проводились при НВК, було отримання інформації про активність захворювання, наявність запальної реакції, а також оцінка ефективності лікування. Всім досліджуваним проводили клінічні й біохімічні аналізи крові, бактеріологічне дослідження калу, а також імунологічне дослідження крові. З цією метою використовували діагностичні комплекси клініки лабораторної діагностики Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону Міністерства Оборони України (ВМКЦЦРМОУ) (начальник клініки В.А.Олійник). Клінічний аналіз крові проводили за допомогою гематологічного аналізатора «Digicell-800», виробництво США. Визначали наступні показники: рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, тромбоцити, гематокрит. Підрахунок формених елементів крові на даному аналізаторі проводиться імпедансним методом (електронний підрахунок клітин крові, при використанні різної провідності клітин і розріджувача, і розподілення їх за розмірами). Визначення гемоглобіну в аналізаторі проводилося колориметричним методом.

ШОЕ та рівень СРБ визначали уніфікованим методом.

Рівень загального білірубіну і його фракцій, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, уреази, загального білку визначали на біохімічних аналізаторах «СОВАS МIRА Рlus», виробництво Швейцарії і «КОNЕ», виробництво Фінляндії - фотометричним методом.

Загальний аналіз сечі визначали за допомогою клінічного аналізатора сечі «COMBILYZER» за тест-стрипами сечі виробництва фірми "Нuman" (Німеччина).

Імунологічні дослідження включали вивчення показників клітинного та гуморального імунітету. Рівень Ig А, Ig М, Ig G, Ig Е сироватки крові визначали імуноферментним методом на лабораторному обладнанні і тест – системами компанії "Нuman" (Німеччина), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – спектрофотометричним методом з використанням розчину поліетиленгліколю 6000 "Applichem Gmb H" (Німеччина), кількість CD-3+, CD-4+, CD-8+, CD-16+, CD-22+ методом прямої імунофлюоресценції з використанням стандартної панелі моноклональних антитіл виробництва Інституту імунології МОЗ Росії (ТОО "Сорбент Лтд", Москва). Рівень цитокіну ФНП-α визначався в лабораторії Др. Редгера (Німеччина, Берлін).

У всіх пацієнтів оцінювався стан мікрофлори товстої кишки: визначалась кількість біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички з обстеженням її ферментативних властивостей, вивчався кількісний і якісний склад факультативної флори з обстеженням кількості стафілококів, ентерококів, клостридій, клебсіел, протею, ентеробактеру, грибків виду Candida.

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень (10-1  - 10-9) фекалій на стандартний набір елективних та диференційно – діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Крім того, для виключення зараження патогенною мікрофлорою (Shigella, Salmonella, Yersinia, Campilobakter, Clostridium) проводились тести на патогенні мікроорганізми, шляхом визначення сироваткових антитіл до мікробних антигенів імуноферментним методом на лабораторному обладнанні і тест – системами компанії "Нuman" (Німеччина).

Забір крові й калу робили ранком натщесерце до сніданку і будь-яких призначень та досліджували за уніфікованими методиками.

2.3. Ендоскопічний метод дослідження

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 – фіброколоноскопія (ФКС). Всі ендоскопічні дослідження виконувались в ендоскопічному кабінеті клініки гастроентерології ВМКЦЦРМОУ власноруч дисертантом. ФКС проводилась за загальноприйнятою методикою за допомогою колоноскопів «Реntax FC 34 FH» та «Fujinon FC - 1Z» з відеосистемою фірми «Pentax». Підготовка пацієнтів до дослідження проводилась з використанням препаратів "Фортранс" або "Ендофальк" (згідно з інструкцією фірми-виробника). Зазвичай виконувалась тотальна ФКС з обов’язковим отриманням колонобіоптатів для гістологічного дослідження. За даними ФКС здійснювався підрахунок ЕІ за D. Rachmilewitz.

Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили ранком натщесерце. У роботі використовували фіброгастродуоденоскоп «OLIMPUS-GIF», тип Е з відеосистемою фірми «Pentax». Результати ЕФГДС дозволяли діагностувати випадки ерозивно-виразкового ураження стравоходу, шлунка і ДПК, раку шлунка та інших органічних уражень верхнього відділу ШКТ.

Картину, що спостерігалася, оцінювали відповідно із загальноприйнятими критеріями міжнародної термінології і діагностичних критеріїв в ендоскопії травного тракту (номенклатура ОМЕД) [79].

2.4. Морфологічні дослідження

Поряд із візуальною ендоскопічною оцінкою СО проводилося гістологічне дослідження СО товстої кишки. Морфологічне дослідження проводилось в патологоанатомічному відділенні ВМКЦЦРМОУ (зав. відділенням В.О.Бевз).

Біопсію відділів товстого кишечнику робили щипцями, наявними у комплекті до колоноскопа. Біоптати отримували по 3 кусочки з кожного відділу товстого кишечнику. Біопсійний матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, обезводнювали ацетоном та заливали у парафінові блоки. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином і досліджували під світловим мікроскопом «ЛОМО МИК МЕД» при збільшенні 200 разів.

У біоптатах оцінювались такі гістологічні ознаки: кліткова інфільтрація, наявність абсцесів крипт, псевдополіпів, змін цілісності епітелію, судинна реакція, а також наявність гранульом.

2.5. Рентгенологічний метод дослідження

Рентгенологічне дослідження проводилось з метою діагностики ураження тонкої кишки методом подвійного контрастування, яке також дозволяє визначити поширеність патологічного процесу в кишечнику. З метою виключення протипоказань для проведення ФКС і отримання додаткової інформації про стан товстої кишки виконувалась іригоскопія. Оглядова рентгеноскопія органів черевної порожнини виконувалась при підозрі на розвиток ускладнень: токсичну дилатацію товстої кишки, чи її перфорацію.

Рентгенологічне дослідження проводилось за традиційною методикою в клініці променевої діагностики та терапії (начальник клініки О.П.Мельник).

2.6. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводилося у клініці ультразвукової діагностики ВМКЦЦРМОУ за загальновизнаною методикою (зав. клінікою М.Г.Бортняк).

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

2.7. Методи статистичної обробки досліджень

Статистичну обробку даних здійснювали за стандартними методиками з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2000 XP [72].

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, у т.ч. його варіацію - таблицю чотирьох полів для попарно порівнювальних ознак, вносили поправку на малий об’єм вибірки, визначали довірчий інтервал за Стьюдентом, а також одновибірковий (при порівнянні в межах однієї групи) та двовибірковий (при порівнянні різних груп) критерій рангових знаків Уілкоксона для парних спостережень, достовірність якого при кількості ознак 4-14 визначали за стандартною таблицею критеріїв знакових рангів Уілкоксона Т+, при 15 і більше аналізованих ознак критеріальне значення порівнювали з верхньою точкою стандартного нормального розподілу. Показники діагностичної цінності метода розраховували по стандартним методикам.

**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.

# СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. - М.: ГЕОТАР Мед.,2001.-500 с.

2. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия. - 2001. - № 6. - С.75-79.

3. Андрейчин М.А., Чоп’як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.

4. Анохина Г.А., Скопиченко С.В. Современные аспекты микроэкологического дисбаланса, профилактика и лечение // Журнал практ. лікаря. - 2001. - №3. - С.28-33.

5. Аруин Л.И., Капуллер Л.А., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Триада-Х, 1998. - 496с.

6. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г., Акопян Г.С. Патогенез и особенности клинического течения неспецифического язвенного колита и болезни Крона в сочетании с периодической болезнью // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2003. - №3. - С.71-74.

7. Асанин Ю.Ю. Сравнительный анализ новых возможностей фармакотерапии неспецифического язвенного колита и пути совершенствования оценки его активности: Дис.:…канд.мед.наук: 14.00.05. - С.-Петерб.,2004. - 165 с.

8. Бабак О.Я. Досягнення і перспективи розвитку сучасної гастроентерології // Сучасна гастроентерологія. - 2000. - №1. - С.11-16.

9. Бабак О.Я. Сучасна фармакотерапія дисбактеріозу кишечнику: Метод. рекомендації. - Харків,1999. - 27с.

10. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предракового состояния // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2002. - №4. - С. 56-63.

11. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению // Фарматека. - 2003. - №10. - С.65-71.

12. Белоусова Е.А. Теория воспалительных заболеваний кишечника: настоящее и будущее // Врач. - 2002. - №1. - С.7-9.

13. Белоусова Е.А. Фармакотерапия и алгоритм лечения болезни Крона легкой и средней степени тяжести с позиций медицины, основанной на доказательствах // Фарматека.-2004. - №3. - С. 8-18.

14. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона.- М.: Триада, 2002. - 127с.

15. Береза Н.М. Роль біопрепаратів у комплексі аутолімфокінотеропії при неспецифічному виразковому коліті // Гастроентерологія : Респ. міжвід. зб. - Вип.31. - Дніпропетровськ, 2000. - С. 539-545.

16. Болезнь Крона у детей / Водилова О., Халиф И., Мазанкова Л., Лебедева С. // Врач. - 2004. - № 8. - С.26-28.

17. Бушенева В.А. Лечение больных с неспецифическим язвенным колитом, осложненным анемией, эмбриональными клеточными суспензиями, содержащими стволовые клетки гемопоэза // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №2(4). - С.64-68.

18. Ванханен В.В., Ванханен В.Д. Учение о питании.- Донецк: Донеччина, 2000. - 352с.

19. Водилова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л. Клинические варианты болезни Крона в детском возрасте // Рос. вестник перинаталогии и педиатрии. – 2005. - №4. – С.18-22.

20. Водилова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л. Особенности течения болезни Крона в детском возрасте // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2003. - №6. - С.69-73.

21. Воробьев Г.И., Михайлов Т.Л., Костенко Н.В. Хирургическая тактика при болезни Корона в форме илеоколита, осложненного инфильтратом и кишечными свищами // Матер. 5-ой Всероссийской конфер. с междунар. участ. «Актуальные проблемы колопроктологии». – Ростов, 2001. – С.42-45.

22. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Яблокова Е.Н., Горелов А.В., Ратникова М.А., Сичинава И.В., Грамматопуло М.Н., Полтнянко Е.Ю., Борисова Е.В. // Педиатрия. - 2006. – №5. - С.99-102.

23. Гастроентерологія / Харченко Н.В., Бабак О.Я. - К: - 2007. - 720с.

24. Гидаятов А.А., Алияева С.А. Поражение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных неспецифическим язвенным колитом // Клин. Медицина. – 2003. - №5. – С.40-43.

25. Голофеевский В.Ю., Герасимова А.В., Ситкин С.И. Опыт применения высоких доз масалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга.- 2002.-№4.- С.20-21.

26. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерологія і гепатол. - 2000. - №1. - С.17-20.

27. Голышева С.Л., Григорьева Г.А. Качество жизни как критерий эффективности ведения больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона // Врач. - 2006. – №7. - С.15-16.

28. Гравировская Н.Г. Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита // Матер. ІІ з'їзду колопроктологів України за міжнар. участю, 1-2 листопада 2006 р., Львів. – 2006. – С. 35-36.

29. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Об алгоритмах диагностики и лечения осложненных форм неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Тер. архив. - 2005. - т.77. - № 8. - С.48-55.

30. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатолог. - 2002. - №5. - С.34-37.

31. Гюльмамедов П.Ф. Иммунологические показатели у стомированных больных с болезнью Крона толстой кишки как один из критериев к выполнению восстановительных операций // Матер. ІІ з'їзду колопроктологів України за міжнар. участю, 1-2 листопада 2006 р., Львів. – 2006. – С.41-45.

32. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. - Киев, 2000. - 321с.

33. Дейнеко Н.Ф. Клинико-морфологические критерии и базисная терапия неспецифического язвенного колита // Врач. практика. – 2001 .-№3. - С.40-42.

34. Денисов Л.Н., Лобарева Л.А. Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободно-радикального окисления и их значение в ревматологии // Международ. мед. журнал.-1998.-№5.-С.449-453.

35. Денисова М.Ф. Клинико-параклинические особенности неспецифического язвенного колита у детей // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - №1. - С.42-44.

36. Дзяк Г.В., Залевський В.І., Степанов Ю.М. Функціональні захворювання кишечника (діагностика та лікування): Навчально-методичний посібник. – Дніпропетровськ: ПП «Ліра ЛТД», 2004, - 200

37. Діагностична і лікувальна єндоскопія травного каналу / Грубнік В.В., Хімакович В.И., МельниченкоЮ.А.,Тумак И.М.- Львів: Видавництво Мс, 2003. - 208с., 621 іл.

38. Дорофєєв А.Є. Клініко-патогенетична характеристика неспецифічного виразкового коліту з позакишковими ураженнями та оптимізація його терапії: Автореф. дис…д-ра мед. наук.: 14.01.36. - Дніпропетровськ, 2004. - 39с.

39. Дорофеев А.Э. Стабилизирующее влияние препарата ”Салофальк” на слизистый барьер толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом // Сучасна гастроентерологія. 2006. - №2(28). – С.40-44.

40. Дорофеев А.Э. Щодо питань класифікації позакишкових уражень у хворих з неспецифічним виразковим колітом // Гастроентерологія: Міжвідом.зб. - Вип. 36. - Дніпропетровськ, 2005. - С.395-404.

41. Дорофеев А.Э. Эффективность применения бисмофалька и его влияние на слизеобразование у пациентов с неспецифическим язвенным колитом // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №4(14). - С.21-24.с.

42. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.:ООО «Мед. информац. агенство», 2003. – 604 с.

43. Жуков Б., Сухобоков А. Ксеноспленотерапия в комплексном лечении больных неспецифическим язвенным колитом // Врач. - 2006. – №12. - С.47-49.

44. Запальні захворювання кишкивника 2007 – досягнення у дослідженнях та клінічній практиці: Congress Report Falk Symposium № 159 / Дагли Ю., Мансаріс Дж., Шьольмеріх Й., Тьоцун Н. // Falk Gastro Review J. – 2007. – Vol.3. – P.16-18.

45.Застосування антибактеріальних препаратів у лікуванні хронічних запальних захворювань кишок / В.І. Мамчин, В.Ю. Пироговський, Р.К. Палієнко, О.І. Тарахонич, С.О. Злобенець // Матер. ІІ з'їзду колопроктологів України за міжнар. участю, 1-2 листопада 2006 р., Львів. – 2006. – С.73-76.

46. Захараш М.П., Кравченко Т.Г. Базисная терапия неспецифического язвенного колита и болезни Крона: современный взгляд на проблему // Сучасна гастроентерол. - 2002. № 2(8). - С.18-23

47. Захараш М.П. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона – важнейшая проблема современной колопроктологии // Клінічна хірургія. – 2006. - №6. – С. 40-44.

48. Звягинцева Т.Д. Дисбактериоз тонкой кишки: синдром чрезвычайного бактериального роста // Сучасна гастроентерологія.- 2002. - №3. - С.30-34.

49. Звягінцева Т.Д., Гріднева С.В. Сучасні підходи до діагностики хронічних захворювань кишечнику // Український терапевтичний журнал. - 2005. - №2. - С.44-47.

50. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов мед. вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005–320с.

51. Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Внекишечные проявления болезни Крона // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2000. - №10(6).- С.60-

52. Златкина А.Р. Современная терапевтическая тактика воспалительных заболеваний кишечника // Consilium Medicum. - 2004. - Т.6,№1.

53. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей и трансформирующего фактора роста в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. - 2001. - №5. - С.85-87.

54. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии.- М.: Издательский дом М – Вести, 2001. – 458c.

55. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С. Современные подходы к лечению болезни Крона // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. -2002. - №2. - С. 67-72.

56. Иоффе А. Ю. Дисплазия как показание к оперативному лечению неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №3(28). - С.8-10.

57. Іоффе О.Ю., Задорожна Т.Д. Імуногістохімічні особливості маркерів проліферації та апоптозу при неспецифічному виразковому коліті // Лабораторна діагностика. – 2005. - №1(31). – С.50-53.

58. Иоффе А.Ю. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Лікарська справа. – 2005. - №5-6. – С. 33-35.

59. Иоффе А.Ю., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Современные стратегии предупреждения и раннего выявления колоректального рака у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Сучасна гастроентерологія. - 2005 - №2(22). - С.96-100.

60. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія і алергологія. – Вінниця: Нова Книга, 2006. – 528 с.

61. Карпухин О.Ю. Оптимизация методов диагностики и комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом: Дис. …док.мед.наук: 14.00.27. - Казань, 2002. - 190 с.

62. Клиническая колопроктология: Руководство для врачей / П.Г. Кондратенко, Н.Б. Губергриц, Ф.Э. Эллин, Н.Л. Смирнов. – Х.: Факт, 2006. – 385 с.

63. Клинико-морфологическая характеристика сегментарного поражения при язвенном колите / Воробьев Г.И., Халиф И.Л., Малахова Н.С., Капуллер Л.А., Васильченко А.В., Михайлова Т.Л., Головенко О.В. // Клин. медицина. - 2007. – № 1. - С.44-47

64. Клинико-эндоскопические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей / Богомолов А. Р., Волков А. И., Копейкин В.И., Федулова О.И. // Рос. педиатрический журнал. - 2002. - №6. - С.4-5.

65. Коган Е.Н. Патоморфология предрака // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопрктолог. - 2002. - №5. - С.54-58.

66. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированные колиты: патоморфология, клиника, лечение // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт. - 2007. – т.17. - №3. - С.65-70.

67. Коррекция нарушений водно-электролитного балланса у больных, оперированных по поводу неспецифического язвенного колита / Вересов К.В., Хачатурова Э.А., Ерошкина Т.Д., Селова Г.Н., Савушкин А.В., Блинова О.В., Боликов К.В. // Вестник интенсивной терапии. - 2007. – №2. - С.32-35.

68. Королюк И.П., Поляруш Н.Ф. Современные рентгеноконтрастные методы исследования в диагностике болезни Крона тонкой кишки // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт.- 2005.- т.15.- №3. С.85-91.

69. Кушнир И.Э. Болезнь Крона: клинические проявления, диагностика, терапия // Врач.практика. – 2000. - №3. – С.63-67.

70. Кушнир И.Э. Перспективы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника // Врачебная практика. - 2002. - №3. - С.102-107.

71. Кушнир И.Е. Запальні захворювання кишечнику в практиці сімейного лікаря // Сімейна медицина. – 2006. – №2. – С.7-10.

72. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.–К.: Морион, 2000. – 320 с.

73. Лебедев К.А., Понянкина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Мед. книга, Н. Новгород: Издат.НГМА, 2003. – 443 с.

74. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: руководство для врачей. - М.: Медицина, 2000. - 632с.

75. Лозинська М.Р., Лозинський Ю.С., Поспітіль Ю.О. Генеалогічний аналіз сімей та вивчення особливостей хромосом псевдополіпів у пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки // Матер. ІІ з'їзду колопроктологів України за міжнар. участю, 1-2 листопада 2006 р., Львів. – 2006. – С. 67-73.

76. Лопаткина Т.Н., Моисеев С.В. Ингибиторы фактора некроза опухоли - α в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Клин. фармак. и терапия - 2007. - т.16. - №2. - С.63-68.

77. Лоранская И.Д. Неспецифические колиты и синдром раздраженной толстой кишки: патогенетические механизмы воспаления, диагностика и прогноз: Дисс. …докт. мед. наук: 14.00.05., 14.00.15. - М., 2001. - 188с.

78. Маев И.В., Гаджнева Н.Г. Рациональность антихеликобактерной терапии в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Клин. медицина. - 2005. - №1. - С.46-49.

79. Маржатка З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта (Эндоскопия пищеварительного тракта: номенклатура OMED). – М.:Межд.Мед.Издат., 1996. – 143с.

80. Михайлова А.А. Миелопептиды и их роль в функционировании иммунной системы // Иммунология. - 2001. - №5. - С.16-18.

81. Морозова Н.А., Белоусова Н.В., Златкина А.Р. Общие и индивидуальные черты HLA фенотипа больных с язвенным колитом и болезнью Крона // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт.- 2002. - т.ХІІ, №5. - Приложение 17. - С.57.

82. Недифференцируемый колит: клиническая картина, дифференцируемый диагноз, лечение и прогноз / Головенко О.В., Михайлова Т.А., Капуллер Л.Л., Веселов В.В., Халиф И.Л. // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2003. - №3. - С. 56-60.

83. Недифференцируемый неспецифический колит: диагностические и клинические аспекты / Головенко О.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л., Румянцев В.Г., Веселов В,В., Корнева Т.К., Васильченко А.В. // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2001. - № 5. - С.65-69.

84. Недифференцированные формы воспалительных заболеваний кишечника / Никулина И.В., Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Некифоров П.А. // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2001. - Т.11. - №5.- Прим. 15.- С.56.

85. Низов А.А. Характеристика некоторых форм неспецифического язвенного колита и обоснование его современной терапии: Дис. …канд.мед.наук: 14.00.05.- Рязань, 2001.-172с.

86. Никитина Н., Белоусова Е., Максимова И. Болезнь Крона с локализацией процесса в тонкой кишке // Врач. - 2002. - № 2. - С.21-23.

87. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине / Под ред.Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С.12-14.

88. Овечкина Н.Р., Мазанкова Л.Н., Пыков М.И. Новые критерии ультразвуковой диагностики у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Рос. вестник перинаталогии и педиатрии. – 2006. – т. 51. - №4. – С.34-37.

89. Осадчук А.М., Осадчук М.А. Морфофункциональное обновление эпителиальных клеток толстой кишки и апудоцитов в патогенезе и прогнозировании течения неспецифического язвенного колита // Клин. медицина. - 2006. – т. 84. - С.35-39.

90. Особенности ведения неспецифического язвенного колита и болезни Крона в период беременности и родов / Румянцев В.Г., Макацария А.Д., Михайлов Т.Л., Турков О.Н. // Рос. мед. журнал. – 2006. - №4. – С.38-41.

91. Павленко В.В., Ягода А.В. Продукция интерлейкина мононуклеарами периферической крови больных язвенным колитом // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт. - 2002 .- №5. - С.37-40.

92. Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. - 2000. - №2. - С.64-66.

93. Парфенов А.И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника // Consilium medicum, прилож. Гастрэнтерология. – 2003. - №1. – С.18-23.

94. Парфенов А.И. Основные нправления и перспективы лечения воспалительных заболеваний кишечника // Тер. архив. – 2007. – т. 79. - №8 – С.5-9

95. Парфенов А.И. Энтерология.- М.:Триада-Х, 2002. - 744с.

96. Парфенов А.И. Энтерология на рубеже ХХ и ХХI веков // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2004. - №3. - С.41-44.

97. Пасиешвили Л.М., Бобро А.Н., Лазуткина Е.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения больных с синдромом раздраженного кишечника // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №6(20). - С.12-16.

98. Пасиешвили Л.М., Железнякова Н.М. Нарушение регуляции иммунных процессов у больных хроническим колитом // Український терапевтичний журнал. - 2004. - №3. - С.85-87.

99. Пасиешвили Л.М. Возникновение вторичной иммунной недостаточности и ее роль в течении хронических воспалительных заболевания кишечника // Сучасна гастроентерологія.- 2002.- №2.- С.16-17.

100. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника // Врач. практика. - 2001. - №3. - С.37-39.

101. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение.- М.: ГЕОТАР Мед., 2000. - 768 с.

102. Передерий В.Г., Ткач С.М., Пекрестова Е.А. Потенциальные «ловушки» в дифференциальной диагностике синдрома раздраженной кишки // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №4(18). - С.26-32.

103. Першко А.М. Клинико-морфологические варианты неспецифического язвенного колита: прогнозирование течения и нове подходы к терапии (клинико-экспериментальное исследование): Дис. …докт.мед.наук: 14.00.05.- С.-Петерб., 2000.-322с.

104. Першко А.М., Самедов Б.Х. Современные концепции медикаментозной терапии неспецифического язвенного колита // Гастробюллетень.- 2001.- №1.-С7-9.

105. Покровский Г.А., Хачатурова Э.А., Вересов К.В. Интенсивная терапия больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, осложненных кровотечением, токсической дилатацией, перфорацией толстой кишки / Вестник интенсивной терапии. - 2004. - №1. - С.36-39.

106. Полуектова Е.А. Лечение болезни Крона // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатолог. - 2002. - №2. - С.34-37.

107. Поляруш Н.Ф., Исаев В.Р.Федорина Т.А. Динамическое наблюдение болезни Крона // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. - 2001. - №3. - С.55 - 57.

108. Портной Л.М., Исаков В.А., Казанцева И.П. Современная лучевая болезнь Крона тонкой кишки // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2001. - № 5. - С. 33 - 40.

109. Порушення мікробіоценозу товстої кішки і метаболічні аспекти його впливу на формування патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів / Дегтярьова І.І., Скрипник І.М., Скопіченко С.В., Селюк М.М. // Гастроентерологія: Респ. міжвід.зб. - Вип. 31. - Дніпропетровськ, 2000. - С.88-97.

110. Проницаемость защитного барьера кишечника у больных ревматическими заболеваниями, длительно получающих нестероидные противовоспалительные препараты / Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Маза В. К., Гмошинский И.В. // Клин. фармакол. и терапия. - 2003. - №1. - С.23-26/.

111. Пыцкий В.И. Атопия и группа атопических и псевдоатопических заболеваний // Тер.архив. - 2000. - №10. - С.31-36.

112. Рахманов С.Т., Наврузов Б.С., Ахмедов М.А. Тактика лечения больных с дистальной формой неспецифического язвенного колита // Матер. ІІ з'їзду колопроктологів України за міжнар. участю, 1-2 листопада 2006 р., Львів. – 2006. – С.88-90.

113. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко // Справочник «VADE MECUM Доктор Гастроентеролог». – Киев: ООО «ОИРА «Здоров’я України», 2005. – 320с.

114. «Редкие» болезни тонкой кишки: почему их редко и поздно диагностируют? / Калинин А.В., Буторова Л.И., Вертелецкий В.В., Долинский А.Г., Мирошниченко Г.Т., Семенцов П.Н. // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатолог. – 2003. - №2. - С.15-22.

115. Рентгеноконтрастные маркеры в оценке моторной функции толстой кишки при хроническом запоре / Кальченко И.И., Михайлова Т.Л., Румянцев В.Г., Тихонов А.А., Ачкасов С.И. // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт.- 2002.- №1.- С.50-57.

116. Родонежская Е.В. Поражения суставов как внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №1(21). - С.53-58.

117. Румянцев В.Г. Болезни толстой кишки и аноректальной области. – М.: Анахарсис, 2007. – 224 с.

118. Румянцев В.Г. Новое в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника: один из примеров прогресса медицины ХХІ столетия // Тер. архив. – 2006. - №2. – С.76-81.

119. Румянцев В.Г., Рогозина В.А. Стандартные и нетрадиционные подходы к терапии язвенного колита // Фарматека. – 2003. - №10(73). – С.72-79.

120. Румянцев В.Г. Старые и новые стероиды в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки // Фарматека. – 2002. - № 9. – С.47-52.

121. Румянцев В.Г. Стратегия медикаментозной терапии язвенного колита (обзор иностранной литературы) // Тер. архив. – 2003. - № 2. – С.77-81.

122. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб, М.: Олма-Пресс, 2002. – С.18-21.

123. Рукшина О.А., Першко А.М., Самедов Б.Х. Прогностическая значимость структурних изменений слизистой оболочки толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. - 2003. - №2-3. - С.142.

124. Сергиенко Е.И. Значение определения провоспалительных цитокинов для диагностики и оценки активности язвенного колита // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №4(18). - С.59-63.

125. Ситкин С.И., Голофеевский В.Ю. Стандартная терапия воспалительных заболеваний кишечника // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. - 2004. -№1. - С.27-29.

126.Смикодуб А. И., Бушнева В.А. Лечение воспалительных заболеваний кишечника в терапевтической практике // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №1(3). - С.52-57.

127. Состояние и пути оптимизации гастроэнтерологической помощи населению крупного промышленного региона / Нагорная А.М., Слабкий Г.А., Грузева Т.С., Степаненко А.В. - Гастроентерологія: Респ. межвід. зб. - Вип.31. - Дніпропетровськ, 2000. - С.12-18.

128. Стивен Эванс, Пол Дж. Сиклитира. Диагностика и лечение болезни Крона и язвенного колита // Леч.врач.- 2001. - №5-6. - С.30-37.

129. Сучасні методи дослідження в гастроентерології: Методичний посібник / Ю.М. Степанов, М.Б. Щербиніна, І.М. Кононов, В.І. Залевський, С.В. Косинська, І.Я. Будзак. – Дніпропетровськ: Типографія Свідлер, 2006. – 155с.

130. Тополян А.А., Френдлин И.С. Клетки иммунной системы. - СПб, 2000. - 237 с.

131. Трансформация клинических диагнозов у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника / Воробьев Г.И., Головенко О.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2004. - №5. - С.82-87.

132.Ю. Успенская ,Г . Григорьева , А. Никонов. Язвенный колит и болезнь Крона у женщин репродуктивного возраста. \\ Врач. – 2007 . - № 1 –Р. 19-23

133. Фарелл Р., Пепперкорн М. Язвенный колит. // Межд. мед. журнал.- 2003.- т. 6, №1.- С. 73-80.

134. Френдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология .- 2001. - №5. - С.4-7.

135. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт. – 2006. - №3. - С.58-61.

136. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заблевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика, лечение. – М.: «Миклош», 2004., - 88с.

137. Халиф И.А. Ремикейд: лечение болезни Крона в третьем тысячелетии // Росс. журнал гастроэнт., гепатолог., колопроктолог. - 2003. - №3. - С.62-65.

138. Харченко Н.В. Внекишечные проявления язвенного колита // Журн. практ. лікаря. - 2001. - №3. - С.34-38.

139. Харченко Н.В. Классификация, особенности течения, алгоритмы диагностики заболеваний кишечника // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №1(21). - С.33-41.

140. Харченко Н.В. Синдром диареи // Doctor (журнал для практикующих врачей). - 2002.- №2. - С.20-25.

141. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування) / Григор’єв П.Я., Стародуб Є.М., Яковенко Е.П., Гаврилюк М.Є., Шостак С.Є. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 448с.

142. Хворостинка В.М., Фещенко І.О., Сокруто О.В. Характеристика імунних порушень у хворих на хронічний коліт та можливості їхньої медикаментозної корекції // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №6(20). - С.58-61.

143. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения / Пер. с англ. - М.-СПб: Бином – Невский Диалект, 1997. - 287с.

144. Циммерман Я.С. О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт.- 2000.- №1.-С.81-83.

145. Шипулин В.П. Воспалительные заболевания кишечника: новые подходы к терапии // Провизор. - 2002. - №5. - С.45-48.

146. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки: Учебное пособие / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, Д.П., Д.П. Черепянцев, А.В. Поваляев.- М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 196 с.

147. Эндоскопия пищеварительного тракта / Назаров В.Е., Солдатов А.И., Лобач С.М., Гончарик С.Б., Солоницин Е.Г.- Триада-фарм, 2002. - 179с.

148. Эккер К., Столлмах А., Лоффлер Ю. Использование будесонида при продолжительном лечении постколэктомического синдрома при болезни Крона после илеостомии // Сучасна гастроентерологія. -2005. - №3(23). - С.44-49.

149. Якобисяк М. Імунологія / Переклад з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як. - Вінниця: Нова Книга, 2004. – 672 с.

150. Яхонтова О.И. Хронические болезни кишечника. - СПб. - 2002. - 319с.

151.Activatid platelets as a possible early marker to predict clinical efficacy of leukocytapheresis in severe UC patients (Fukunaga K., Fukuda U., Yokoyama U., Ohnishi K., Kusaka T., et all. // J. Gastroenter. - 2006. - vol.41. - p.524-532.

152. Ahmad T., Satsangi J. et al. The genetics of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol.15(6). - P.731-748.

153. American Gastroenterological Association, American Gastroenterological Association Institute technical review оп corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. / Lichtenstein G.R., Abreu М.Т., Cohen R., Tremaine W. // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130. – P.940-987.

154. Anti-TNF antibody induced stimulated Т Iymphocyte apoptosis depends оп the concentration of the antibody and etanercept induces apoptosis at rates equivalent to infliximab and adalimumab at 1О micrograms рег ml concentration. / Chaudhary R., Butler М., Playford R.J., Ghosh S. // Gastгoenterology. – 2006. –Vol.130. – P. 1-696.

155. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta­analysis of гаге harmful effects in randomized controlled trials. / Bongartz Т., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L., Montori V. // JAMA. – 2006. –Vol.295. – P.2275-2285.

156. A phase II dose ranging, doubIe-bIiпd, placebo-controlled study of alicaforsen еnеmа in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis. / van Deventer S.J., Wedel М.К., Baker B.F., Xia S., Chuang Е., Miner Р.В. Jr. // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol.23. – P.1415-1425.

157. Arnott I.D. et al. Clinical use of infliximab in Crohn’s disease: the Edinburg experience // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol.15. - P.1639-1646.

158. Asakawa A., Kojima Y., Fujii E. Case of ulcerative colitis with oesophageal ulcer // J. Int. Med. Res. - 2000. - №4. - P. 191-196.

159. Autsbach F., Giese T., Gassler N. et al. Cytokine/chemokine messenger-RNA, expression profiles in ulcerative colitis and Crohn’s disease // Virch. Arch. - 2002. - Vol.441(5). - P.500-513.

247-249.

160. Banks C., Bateman A., Payne R. et al. Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn’s disease // J.Pathol. - 2003. - Vol.199(1). - P.28-35.

161. Baumgart D.C., Carding R.R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology // Lancet. - 2007. - Vol.369. - P.1627-1640.

162.Baumgart О.С., Hommes D.W., Reinisch W., et al. The phase I/II visilizumab study. A report of safety and еffiсасу of treatment and retreatment in ulcerative colitis patients refractory to treatment with i.v. steroids (lVSR-UС). // Gut. – 2005. –Vol.54. – P.57.

163. Baumgart D.C., Sand born W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies // Lancet. - 2007. - Vol.369. - P.1641-1657.

164. Benitez-del-Castillo J., Martinez-de-la-Casa J. et al. Long-term treatment of refractory prosterior uveitis with anti-TNFa (infliximab). // Eye. - 2005. - Vol.19. -P.841-845.

165. Bernstein C. N. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease // Curr. Gastroenterol Reports. - 2002. - Vol.1. - P. 496-504.

166. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease // Dig. Dis. - 1998. - Vol.16, №6. - P.351-355.

167. Braat H., Rottiers P., Hommes D.W., et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn’s disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006 - Vol.4 – P. 754-759.

168. Brooklyn T., Dunnil M., Shetty A. et al. Infliximab for the treatment pyoderma gangrenosum; a randomised, double blind, placebo controlled trial. // Gut. - 2006. - Vol. 55. - P.505-509.

169. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults // Gut. - 2004 - Vol.53(Suppl.5). - P.1-16.

170.Chutkan R.K., Waye J.D. Endoscopy in inflammatory bowel disease // Inflammatory bowel disease. 5th ed. - Baltimore: Williams&Wilkins. - 2000. - P.53-477.

171. Close association between activated platelets and neutrophilis in the active phase of ulcerative colitis in humans / Kayo S., Ikura Y., Suekane T., Sugama Y., Ohsava M., Adachi K., et al. // IBD - 2006. - Vol.12. - P. 727-735.

172. Combination interleukin-2 and interleukin-12 induces severe gastrointestinal toxisity and epithelial cell apoptosis in mice / Kaufman H. L., Swartout B. G., Horig H., Lubensky I. Cytokine. - 2002. - Vol.17, №1. - P. 43-52.

173. D'Arienzo A., Manguso F., Astarita C. Allergy and mucosal eosinophil infiltrate in ulcerative colitis // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol.36, №6. - P.624-631.

174. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. А review of activity indices and еffiсасу endponts for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. // Gastroenterology. - 2007. – Vol.132. – P.763-786.

175. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhea: A meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials / Sazawal S., Hiremath G., Dhingara U., Malik P., Deb S., Black R.E. // Lancet Infect.Dis. – 2006 - Vol.6. - P.374-382.

176. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis / Zocco M.A., Zileri dal Verme L., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C., Candeli M. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2006. - Vol.23. - P. 1567-1574.

177. Elson C. O. Co mensal bacteria as targets in chron’s disease. // Gastroenterol hepatol. - 2000. - №12. - P.975-979.

178.Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease // Current opinion in Gastroenterology. - 2001. - Vol.13(4). - P.289-292.

179. Esteve M., Navarro E., Klaassen J. et al. Plasma and mucosal fatty acid pattern in colectomized ulcerative colitis patients // Dig. Dis. and Sci. - 1998. - Vol.43(5). - P.1071-1078.

180. Feagan B. G. Greenberg G. R. Wild G. et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibodi to the α-4β-7 integrin. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P.2499-2507.

181. Feagan B. G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.353. – P.2462-2476.

182.Feagan B., Reinisch W., Rutgeerts P., et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. // Am. J. Gastroenterology. - 2007. Feb 22. – P.32-39.

183. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis // Gastroenterol. - 1998. - Vol.115. - P.182-205.

184. Garcia Rodriguez L.A., Ruigomez A., Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease // Gastroenteology. - 2006. - Vol.130. - P.1588-1594.

185. Geerling B.J., Dagnelie P.C., Russel M.G. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis // Am. J. Gastroenterol. - 2002. - №4. - P. 1008-1013.

186. Hammer R. A. Inflammatory bowel disease: crohn's diseases and ulcerative colitis // Curr. Pract. Med. - 2004 - Vol. 35. - P. 2397-2404.

187.Hanauer S.В., 5andborn W.J., KornbIuth А. et al. Delayed-release оrаl mesalamine at 4-8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCENO 11 trial. // Аm J. Gastroenterol – 2005. – Vol.100. – P.2478-2485.

188. Hcuschen U. A., Hinz U., Allemeyer E. H. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis // Gastroenterol. - 2001. - Vol.120. - P. 841-847.

189. Hillebrandt S., Matern S., Lammert F. Mouse models for genetic dissection of polygenic gastrointestinal diseases // Eur. J. Clin. investing. - 2003. - Vol.33, №2. - P.155-160.

190. Hommes D.W. et al. Infliximab treatement for Crohn’s disease: one-year experience in a Dutch academic hospital // Inflamm. Bowel. Dis. - 2002. - Vol.8. - P.81-86.

191. Hugot J-P., Zaurent-Puig P., Gower-Rousseau C. et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn’s disease on chromosome 16 // Nature. - 2004 - Vol.379, № 6568. - P.821-823.

192. Hyams J., Grandall W., Kugathasan S., et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn”s disease in children. // Gastroenterology. – 2006. Dec 3. – P.21-27.

193. Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: Cytokine profiles and endoscopic findings / Yamamoto T., Saniabadi., Umegae S., Matsumoto K. // IBD – 2006. – Vol.12. – P. 719-726.

194. Incгeased risk of Iymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with –azatioprine and 6-mercaptopurine. / Kandiel А., Fraser A.G., Korelitz B.I., Brensinger С., Lewis Ю. // Gut. – 2005. – Vol.54. – P.1121-25.

195. Inflamatory bowel disease. Clinical diagnosis and management // Ed. by D.Rampton. - 2000. - 352p.

196. Inflammatory bowel disease, Ed. by Kirsner J .B. 5-th edition. - 2000. - 800 p.

197. Ischemic colitis and acquired resistance to activated protein C in a woman using oral contraceptives / Mann D. E., Kessel D. L., Mullins D. L., Lottenberg R. - Americ. J. Gastroenterol. - 2004 - Vol.93, № 10. - P.1960-1962.

198. Itzkowits S.H., Present D.N. Chronic Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBDSG. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillancer in inflammatory bowel disease // IBD. – 2005. – Vol.11. – P.314-321.

199. Jarnerot G., Herterving E., Frijs-Liby I. et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerativer colitis; a randomized, placebo-controlled study. // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. –P.1805-1811.

200. Jenkins D., Balsitis M., Gallivan S. et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology initiative // J. Clin. Pathol. – 2003. - Vol.50. - P.93-105.

201. Johnson G.J., Cosnes J., Mansfild J.C. Review article: Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Cron’s disease // Aliment. Phrmacol. Ther. - 2005 - № 21. - P.921-931.

202. Jovanovic J., Milosavyevic T.N., Jovanovic G.P., Micev M.M. Clinical onset of the Crohn’s disease after eradication therapy of Helicobacter pylori infection interact with natural history of inflammatory bowel diseases? // Med. Sci. Monit. – 2001. - Vol.7(1). - P. 137-141.

203.Каmm М.А., 5andborn W.J., Gassull М. et al. Once-daily high concentration ММХ mesalamine in active ulcerative colitis. // Gastroenterology. - 2007. - Vol.132. – P. 66-75.

204. Keane J., Gershon S., Wise R. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF-alpha neutralizing agent // New Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P.1098-1104.

205. Kimura K., Hunter S. f., Thollander M. S. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis // Mayo Clin. Proc. - 2000. - Vol.8. - P. 802-806.

206. Klein W., Tromm A., Folwaczny C. et al. A polymorphism of the bactericidal/permeability increasing protein (BPI) gene is associated with Cron’s disease // J. Clin. Gastroenterol. - 2005 - Vol.39. - P.282-283.

207. Koss K., Satsangi J., Fanning G. Cytokine (TNF, LT and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel disease and normal controls // Genes. immunol.-2000. - №1.-P.185-190.

208. Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J., et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standart mesalazine // Gut. - 2004 - Vol. 53. - P.1617-1623.

209. Kronenberg M., Cheroutre H. Do mucosal T-cell prevent inflammation // Gastroenterol.-2000.- Vol.118, №16.- P.297-305.

210. Levine A. D., Fiocchi C. Immunology of inflammatory bowel disease // Gastroenterol. - 2000. - №16. - P. 306-309.

211. Lichtenstein G., Feagan B., Cohen R . et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn”s disease . // TREAT registry. Clin. Gastroenterol., Hepatol. - 2006. - Vol.4 (5). - P.621-630

212. Lichtenstein G., Yan S., Bala M., et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalization, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn”s disease. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128(4). – P.862-869.

213. Mannon P.J., Fuss I.J., Mayer L. et al. Anti-interleukin-12 antibodi for active Crohn’s disease. // N. Engl.J.Med. - 2004. Vol.351. - P.2069-2079.

214. Marion J.F., Rubin P.H., Present D.H. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn’s disease // Inflammatory bowel disease. 5th ed. - Baltimore: Williams&Wilkins. - 2000. - P.315-325.

215.Marteau Р., Probert С.S., Lindgren S. et al. Combined oral and еnеmа treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis a rапdomised, double, рlасеbо соntrolled study. // Gut. - 2005. - VOL.54. – P.960-965.

216. Mayer E. A. Psychological stress and colitis // Gut. - 2000. - Vol. 46, №5. - P.595-596

217. Mortimore M. et al. Early Australian experience with infliximab, a chimeric antibody against tumor necrosis factor-alpha, in the treatment of Crohn’s disease: is its efficacy augmented by steroid-sparing immunosuppressive therapy? The infliximab user group // Int. Med. J. - 2001. - Vol.31. - P.146-150.

218. Narula S. K., Coffman R. New cytokines as potential drugs. - Berlin: birkhauser, 2000. - 141p.

219. Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis / Musher D.M., Logan N., Hamill R.J., DuPont H.L., Lentnek A., Gupta A., Rossignol. J.-F. // Clin.Infect.Dis. – 2006. - Vol.43. – P.421-427.

220. Okazawa A., Kanai T., Watanabe M. et al. Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn’s disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synegistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T-cell receptor engagement // Amer. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol.97(12). - P. 3108-3117.

221. Ozaki S. ANCA inflammatory bowel disease // J. Gastroenterol . - 2000. - №9. - P. 721-723.

222. Perri F., Annese V., Pieroli A. HLA antigens and p ANCA define ulcerative colitis as a genetically heterogeneous disorder // Ital. Journ. of . Gastroenterol and Hepatol. - 1998. - 309(1). - P.56-61.

223. Petronis A., Petroniene R. Epigenetics of inflammatory bowel disease // Gut. - 2000. - Vol.47, №2. - P.302-306.

224 Prantera C., Lochs H., Campieri M. et al. Antibiotic treatment of Crohn’s disease: Results of a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin // Aliment.Pharmacol.Ther. - 2006. - Vol.23. - P.1117-1125.

225. Redueiro M.D. Update in Medical Treatment of Crohn’s disease // J.Clin. Gastroenterol. - 2000. - Vol.31,№4. - P.282-291.

226. Relationship between smoking and colonic involvement in inflammatory bowel disease / Bustamante M., Nos P., Hoyos M., Hinojosa J., Moles J. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. - 2002. - Vol.12. - P.837-840.

227. Riddel R.H., Path F.R.C. Pathology of idiopathik inflammatory bowel disease // Inflammatory bowel disease. 5th ed.-Baltimore: Williams&Wilkins. - 2000. - P.427-450.

228. Rioux J., Silverberg M., Daly M. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - Vol.66. - P.1863-1870.

229. Roberts R.L., Gearry R.B., Allington M.D.E. et al. Caspase recruitment domain-containing protein 15 mutations // Cancer Res. - 2006. - Vol.66. - P.2532-2535.

230. Rose N. R., Maskay I. R. The autoimmune diseases. - London: Acad. Press, 1998. - 895p.

231. Rioux J.D., Daly M.J., Green T. et al. Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12 and 16 // Gastroenteology. - 1998. - Vol.115(5). - P.1062-1065

232. Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B., et al. infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. // N. Engl. J. Med. – 2005. - Vol. 352(23). – P.2462-2476..

233. Rutgeerts P., Van Assche G., Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2006. – Vol.23. – P.451-463.

234. Sachar D. B. Immunosuppressives in IBD // IBD. - 2000. - Vol.6. - P.258-260.

235. Safety and effiсасу of two dose formulations of alicaforsen enema compared with mesalazine enema for treatment of mild to moderate left-sided ulcerative colitis: a randomized, double-blind, active-controlled trial. / Miner Р.В. Jr., Wedel М.К., Xia S., Baker B.F. // Aliment Pharmacol. Ther. - 2006. –Vol.23. – P.1403-1413.

236. Satsangi J., Sutherland L. Inflammatory bowel diseases. – 2003. – Elsever Limited. – 792p.

237. Scholmerich J. Systemic and topical steroids in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol.20.(suppl.4) - P. 66-74.

238. Schratter-Sehn A. U., Lochs H., Vogelsang H. Endoscopic ultrasonography versus computed tomography in the differential diagnosis of perianorectal complications crohn's disease // Endoscopy. - 2003. - Vol.25. - P. 582-586.

239. Schreiber S., Keshavarzian A., Isaacs K.L., et al. A randomized, placebo controlled, phase II study of tetomilast in active ulcerative colitis. // Gastroenterology. – 2007. – Vol.132. – P.76-86.

240. Shanahan F. Relation between colitis and colon cancer // Lancet. - 2001. - Vol.357. - P.246-247.

241. Sheridan M. B., Nicholson D. A., Martin D. F. Transabdominal ultrasonography as the primary investigation in patients with suspected crohn's disease or recurrence: a prospective study // Clin. Radiol. - 2003. - Vol.48. - P. 402-404.

242. Shetty K., Rybicki L., Brzezinski A. The risk for cancer of displasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. – 2003. - Vol. 94. - P. 1643-1649.

243. Shibahara T., Si-Tahar M., Shaw S. Adhesion molecules expressed on homing lymphocytes in model intestinal epithelia // Gastroenterol. - 2000. - Vol.118. - P. 289-298.

244. Sido B., Hack V., Hochlehnert A. Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease // Gut. - 1998. - 42(4). - P. 485-495.

245. Strategies for detecting colon сапсег and/or displasia in patients with inflammatory bowel disease. / Collins Р.О., Mpofu С., Watson A.J., Rhodes J.M. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – N.2: СDООО279 .

246. Sturniolo G. C., Mestriner C., Lecis P. E. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active ulcerative colitis // Scand. J. of Gastroenterolog. - 1998. – 33(6). - P.644-649.

247. Takaishi H., Ohara S., Hotta K. Circulating autoantibodies against purified colonic mucin in ulcerative colitis // . Gastroenterol. - 2000. - Vol.35. - P.20-27.

248. Terashima S., Hoshino Y., Kanzaki N. et al. Ulcerative duodenitis assompanying ulcerative colitis // J. Clin. Gastroenterol. – 2001. - Vol.32(2). - P. 172-175.

249. The incidence of cancer among patients with IBD: A population-based study. / Bernstein C. N., Kliewer E., Wajda A., B lane hard J. F. // Cancer. - 2001. - Vol.91. - P. 854-862.

250. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practise: acute infectious diarrhea // N.Engl.J.Med. – 2004. - Vol.350. - P.38-47.

251. Thomas G. A., Rhodes J., Green J. T. Role of smoking in inflammatory bowel disease implications for therapy // Posgrad. med. J. - 2000. - Vol.76. - 273-279.

252. Tobin J.M., Sinha B., Ramani P. et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn’s disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. - Vol.32(4). - P. 443-448.

253. Travis S., Stange E., Lemann M et all for the Europe Colitis Organisation(ECCO). European evidens based consensus on the diagnosis and management of Crohn”s disease: current management. // Gut. - 2006. – P.16-35.

254.Travis S., Уар L.M., Hawkey С., et al. RDP58 is а поvel and potentially effective огаl therapy for ulcerative colitis. // lnflamm. Bowel Dis. – 2005. – Vol.11. – P.713-719.

255. Triantafillidis J.K., Emmanouilidis A., Manousos O.N. Ulcerative colitis in Greece: Clinicoepidemioligical data, course, and prognostic factors in 413 consecutive patients // J. Clin. Gastroenterol. - 1998. - Vol.27(3). - P.204-210.

256. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: а randomized controlled trial. / Summers R.W., Elliott О.Е., Urban J.F. Jr., Thompson R.A., Weinstock J.V. // Gastroenterology. – 2005. - Vol.128. – P.825-832.

257. Vakil N., Hayne G., Sharma A. Liver abscess in crohn's disease // Ibid. - 2004 - Vol. 89. - P. 1090-1095.

258. Van Assche G., D”Haens G. et al. The clinical outcome of maintenance therapy with infliximab for luluminal Crohn”s disease is not affected by concomitant immunosuppressiives discontinuation trial. // Gastroenterology. – 2005. – P.128.

259. Van Assche G., Sandborn W.J., Feagan B.G., et al. Daclizumab, а humanized monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (СО25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: а randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. // Gut. – 2006. – Vol.55. – P.1568-1574.

260. Van Assche G., Van Ranst M., Sclot R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn”s diasise. // N. Engl. J. Med. - 2005. – Vol.353. - P.362-368.

261.Van Deventer S.J., Tami J.A., Wedel М.К. A randomised, controlled, doubIe bIind, escalating dose study of alicaforsen еnеmа in active ulcerative colitis. // Gut. – 2004. –Vol.53. – P.1646-1651.

262. Velayos E.V., Terdiman J.P., Walsh J.M. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol 100. - P. 1345-1353.

263. Vermeire S., Peeters M., Vlietinck R. et al. No evidence for linkage of IBD to chromosomes 16, 12, 7 and 3 in the Belgian population // Falk Symp. - 1998. - №106. - P.138

264. Vermeire S., Norman M.,van Assche G. et. al. The effectiviness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in Crohn”s disease. // Gut. - 2007.Jan 17. – P.19-26.

265. Wilk A. Neutrophil- specific antibodies in chronic inflammatory bowel disease // Autoimmun. Review. - 2002. - № 1. - 67-72.

266.Yousry Т.А., Major Е.О., Rysckewitsch С, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephaolopathy. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354. - P.924-933.

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