

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕМЕЛЬЯНОВА Виктория Александровна

ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Демидов Алексей Александрович

АСТРАХАНЬ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА	13
1.1. Патогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний кишечника	13
1.1.1. Современные патогенетические механизмы развития ревматоидного артрита	18
1.2. Роль нейтрофилов и моноцитов крови в воспалении	24
1.2.1. Роль функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови в развитии специфического воспаления	24
1.2.2. Исследование ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов в терапевтической практике	28
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	33
2.1. Дизайн исследования	33
2.2. Объем и материалы исследования	35
2.3. Методы исследования	38
2.3.1. Лабораторные методы	39
2.3.2. Инструментальные методы исследования	39
2.3.3. Специальные методы. Цитохимические исследования. Определение активности окислительно-восстановительных ферментов: СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ	42
2.3.4. Методы статистического анализа	44
2.4. Клиническая характеристика обследованных пациентов	45
2.4.1. Клиническая характеристика пациентов группы 1	46

2.4.2. Клиническая характеристика пациентов группы 2	51
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	60
3.1. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	60
3.1.1. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с язвенным колитом в зависимости от пола, возраста и локализации воспалительного процесса	60
3.1.2. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с язвенным колитом в зависимости от наличия или отсутствия базисной иммуносупрессивной терапии	65
3.1.3. Связь активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у больных язвенным колитом с гематологическими показателями	73
3.1.4. Анализ метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от активности язвенного колита	78
3.2. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с болезнью Крона	81
3.2.1. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с болезнью Крона в зависимости от пола, локализации и степени тяжести воспалительного процесса	81
3.2.2. Связь активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови с величиной индекса Беста и гематологическими показателями у пациентов с болезнью Крона	83

3.3. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом	89
3.3.1. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с ревматоидным артритом в зависимости от пола, возраста и наличия ревматоидного фактора	89
3.3.2. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с ревматоидным артритом в зависимости от наличия или отсутствия базисной иммуносупрессивной терапии	92
3.3.3. Связь гематологических показателей с активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом	104
3.3.4. Зависимость активности окислительно-восстановительных ферментов и гематологических показателей от уровня DAS-28 у пациентов с ревматоидным артритом после курса стационарного лечения	108
3.4. Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, ревматоидным артритом	111
3.5. Оценка влияния метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови на вероятность развития язвенного колита и болезни Крона	113
3.5.1. Клинические примеры, показывающие возможность прогнозирования вероятности развития язвенного колита или болезни Крона у пациентов с подозрением на воспалительные заболевания кишечника	116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	122
ВЫВОДЫ	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Исследования последних лет свидетельствуют об очевидной общности иммуно-воспалительных механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и ревматоидного артрита (РА) [112].

Несмотря на активное изучение, хронические воспалительные заболевания кишечника, а именно болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), остаются одной из серьезных проблем современной гастроэнтерологии. В настоящее время регистрация новых случаев ЯК на 100 тысяч населения около 5-20 в год, для БК – 5-15 случаев в год. В европейской части России на 100 тысяч населения распространенность ВЗК соответствует 20,4, а для ЯК – 3,7 [19].

Ревматоидный артрит является тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, распространенность которого в популяции составляет 0,5-1%. Среди всех ревматических болезней доля РА составляет около 10%, это самое распространенное аутоиммунное заболевание. По последним данным РА диагностирован у 0,6% населения России [11].

Основным патогенетическим механизмом развития РА является дефект Т- и В-клеточных иммунных реакций, что сопровождается избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 6 – ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17 и др., а также аутоантител (ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), виментину и т.д.), которые стимулируют воспаление и деструкцию суставов [123]. При ЯК и БК, согласно исследованиям Тутиной О.А. [116], также регистрируется активная продукция провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения (ИЛ-1 ρ , ФНО- α), в то время как продукция противовоспалительных медиаторов (ИЛ-10) осуществляется в незначительном количестве.

Язвенный колит, болезнь Крона и ревматоидный артрит ассоциированы с активацией Т-хелперов 1-типа, инициирующих выработку таких медиаторов, как

ИЛ-2 и ИФ-гамма (ИФ- γ). Такая иммунологическая общность патогенеза определяет общие подходы к лечению этих заболеваний [63].

Немаловажную роль в патогенезе ВЗК и РА играют активированные нейтрофилы, которые вместе с моноцитами обильно инфильтрируют стенку кишечника и синовиальную оболочку соответственно и, за счет токсических метаболитов кислорода, ферментов гранул, оказывают повреждающее действие на ткани и органы. Нельзя не отметить аутоиммунный характер ВЗК и РА в процессе активации нейтрофилов. При РА нейтрофилы активируются при захвате РФ, а при ЯК продуцируются антинейтрофильные цитоплазматические антитела, которые также способны индуцировать продукцию нейтрофилами ряда медиаторов (ФНО- α , свободных радикалов, протеолитических ферментов). Именно комплекс нейтрофил-макрофаг запускает развитие таких патологических процессов, как воспаление, склероз, регенерация, направленных на восстановление гомеостаза в тканях и организме в целом [103; 155; 190].

Так как нейтрофилы и моноциты, инфильтрирующие очаг иммунного воспаления, содержат в составе своих гранул огромное количество ферментов и факторов бактерицидности, это приводит к повреждению собственных тканей организма [28]. Определение активности ферментов нейтрофилов и моноцитов цитохимическими методиками является современным подходом к оценке состояния ряда энергообеспечивающих систем организма в норме и при патологии. Цитохимический анализ достаточно информативен и доступен как метод изучения клетки.

Много работ посвящено прогностической и диагностической роли активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов при хронической бронхолегочной патологии, ревматоидном артрите, гипертрофии глоточной миндалины, при гликогеновой болезни, при воспалительных заболеваниях кишечника и т.д. [14; 36; 39; 52; 66; 67; 70].

Изучению цитохимической активности нейтрофила и моноцита уделяется гораздо меньше внимания. Между тем, эти клетки играют огромную роль в неспецифическом иммунитете [74].

В литературе нам встретились множество работ, посвященных изучению ферментного статуса лимфоцитов и единичные исследования активности ферментов нейтрофилов, моноцитов крови у больных ЯК и БК и РА [44]. Работ, посвященных изучению активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови при ВЗК и РА, а также рассмотрению комплексного влияния иммуносупрессивной терапии, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и антицитокиновой терапии на активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) вышеуказанного клеточного пула при данных заболеваниях, в доступной нам литературе мы не встретили, что определяет актуальность нашей работы.

Степень научной разработанности темы исследования

Исследованием метаболической активности клеток неспецифического иммунитета занимался Чамиашвили Г.Ш. [122], изучавший цитохимическую активность СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ, НАД- и НАДФ-диафораз, альфанафтилацетатэстеразы (АЭ), альфанафтилбутиратэстеразы (БЭ), в нейтрофилах и моноцитах крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Работа Козаковой С.А. [57] была посвящена изучению субпопуляционного состава и функциональной метаболической активности мононуклеарных клеток периферической крови при хронических вирусных заболеваниях печени. Существенный вклад в уточнении роли нейтрофилов и моноцитов крови в развитии язвенного колита внесла Ключникова О.А. [54], изучавшая активность миелопероксидазы, кислой и щелочной фосфатаз, содержание катионных белков в нейтрофилах периферической крови у больных язвенным колитом, и фагоцитарную активность нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. В ревматологии подобными исследованиями занимались Цагова М.Х. [120], определявшая состояние функциональной и метаболической активности лейкоцитов при диффузных заболеваниях соединительной ткани, а также Заводовский Б.В. [44], который исследовал активность СДГ, миелопероксидазы (МП), АТФ-азы в лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах перифе-

рической крови у больных РА, системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), болезнью Бехтерева и реактивным артритом, а также влияние на ферментный статус вышеозначенных клеток пенициллина и делагила.

До сих пор отсутствуют исследования, посвященные комплексному изучению метаболической активности нейтрофилов и моноцитов при ВЗК и РА.

Цель исследования

Улучшить диагностику воспалительных заболеваний кишечника и ревматоидного артрита на основании изучения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови.

Задачи исследования

1. Провести оценку и сравнение показателей ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови при язвенном колите, болезни Крона и ревматоидном артрите.
2. Изучить уровень активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом в зависимости от активности и степени тяжести заболевания.
3. Определить информативность ферментного статуса нейтрофилов и моноцитов крови в оценке эффективности базисной противовоспалительной терапии (метотрексат, препараты 5- аминосалициловой кислоты, лефлунамид), глюкокортикостероидов, антицитокиновой терапии при язвенном колите, болезни Крона и ревматоидном артрите.
4. Оценить информативность определения активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови, как дополнительный критерий дифференциальной диагностики между язвенным колитом и болезнью Крона и разработать соответствующий алгоритм.

Научная новизна

Определена значимость цитохимических показателей в оценке эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами, а также генно-инженерными биологическими препаратами. Были обнаружены цитохимические маркеры дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, определено клиническое значение цитохимических показателей в диагностике степени тяжести и активности вышеуказанных заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволяют оценить значимость определения метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови в интерпретации активности и степени тяжести ВЗК и РА. Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови различна у больных с ЯК и БК, это позволяет использовать данный метод, как дополнительный, совместно с базовыми клинико-лабораторными показателями для дифференциальной диагностики этих заболеваний. Снижение активности данных ферментов в изучаемых клетках крови коррелирует с клиническим улучшением при ВЗК и РА. Также полученные результаты позволяют оценить эффективность проводимой терапии при ЯК, БК и РА.

Цитохимический метод исследования нейтрофилов и моноцитов крови может быть включен в практику гастроэнтерологического и ревматологического отделений.

Методология и методы исследования

Обследование пациентов проводилось с использованием общеклинических и лабораторно-инструментальных методов в соответствии со стандартами обследования пациентов с ВЗК и РА [39; 46; 47].

Определение активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови по методу Нарциссова Р.П. у пациентов с ВЗК и РА.

Для обработки полученных результатов применялись методы статистического анализа: Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Вилкоксона, тест Спирмена, критерий χ^2 , метод «дерево классификаций» и ROC-анализ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови ассоциировано с высокой клинико-лабораторной активностью ЯК, БК, РА, а также с протяженностью поражения кишечника при ЯК.

2. После курса стационарного лечения при нормализации основных воспалительных показателей крови, таких как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, индексов активности ЯК, БК и РА, несмотря на положительную динамику, не происходит полной нормализации метаболической активности нейтрофилов и моноцитов, поэтому цитохимический метод может быть использован как более чувствительный и достоверный метод оценки активности вышеуказанных заболеваний.

3. Систематический прием базисных противовоспалительных препаратов пациентами с ВЗК и РА оказывает стабилизирующее действие на активность СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ, как в нейтрофилах, так и в моноцитах крови по сравнению с пациентами, не получающими таковую терапию, что проявляется более высокими показателями метаболической активности клеток неспецифического иммунитета и появлением клеток с высокой степенью реакции (степень «в»).

4. С помощью разработанного алгоритма определение активности СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ нейтрофилов и моноцитов крови позволяет проводить дифференциальную диагностику между БК и ЯК: при БК наблюдается значимое конкордантное повышение активности всех ферментов моноцитов, при более умеренной активности нейтрофилов, при ЯК наблюдается противоположный результат.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка пациентов, применение общепринятых методов исследования (клинико-лабораторные методы, стандартные шкалы оценки активности заболевания, цитохимический метод), корректное применение статистических методов, в частности проверка достоверности полученных результатов осуществлялась с помощью метода «дерево классификаций», а также ROC-анализа.

Апробация результатов исследования

По материалам работы опубликовано 11 научных статей, 5 из которых в журналах, рекомендуемых по перечню ВАК РФ, 4 статьи в рецензируемых журналах, не входящих в перечень ВАК и 2 являются материалами конференций.

Материалы диссертации доложены на научной международной конференции «Практикующий врач» (Рим, Флоренция, 2016), V научно-практической конференции (Новосибирск, 2016), на Московском Международном Салоне образования (Москва, 2016), на XIV международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной науки в 21 веке» (Махачкала, 2017), на выставке LIBERBARCELONA 2018 (Испания, г. Барселона), на выставке BUCH WIEN 2019, (Австрия, г. Вена), на Международной книжной выставке BookExpo America (США, г. Нью-Йорк, 2019), на межкафедральных заседаниях.

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 85 таблицами, 9 рисунками и 7 клиническими наблюдениями. Работа представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, методы исследования и характеристика наблюдаемых групп, 1 глава собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 209 источников, из которых 134 отечественных и 75 иностранных.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы амбулаторно-поликлинической службы, гастроэнтерологического и ревматологического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области Александрo-Мариинской областной клинической больницы (ГБУЗ АО «АМОКБ»).

Выводы и некоторые теоретические положения используются в учебном процессе студентов, клинических ординаторов, аспирантов, слушателей ФУВ, включены в лекционный материал кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Связь работы с планом научных исследований
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Министерства здравоохранения России, номер государственной регистрации темы 115030310046 – ЦМТИС г. Москва.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

1.1 Патогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний кишечника

Язвенный колит и болезнь Крона – хронические аутоиммунные заболевания, характеризующиеся неспецифическим поверхностным воспалением слизистой оболочки (СО) исключительно толстого кишечника при ЯК и трансмуральным гранулематозным воспалением любого отдела пищеварительного тракта при БК [189].

ЯК чаще всего встречается у мужчин, первый пик заболеваемости приходится на возраст 20-40 лет, второй пик - на возраст после 55 лет. Общая заболеваемость ЯК по всему миру колеблется в пределах 27-117 случаев на 100 тысяч населения, а частота впервые установленного ЯК составляет 8-10 случаев на 100 тыс. населения в год. БК-заболевание поражающее преимущественно молодое население (20-30 лет), чаще с этим заболеванием встречаются женщины (1,12:1) [196]. Заболеваемость БК в России выросла примерно в 2 раза за последние 10 лет по сравнению с предыдущими годами (с 20-30 до 40-50 на 100 тысяч населения) [37]. Манифест ВЗК в 30-50% случаев происходит в детском возрасте [62]. Для ЯК распространенность в европейской части России составляет 20,4 на 100 тысяч населения и для БК 3,7 на 100 тысяч населения [112].

Общепринято рассматривать ВЗК с позиций генетической предрасположенности и считать многофакторным заболеванием [161]. Этиология ЯК и БК остается неизвестной. Большинство исследователей в основе патогенеза рассматривают влияние собственной кишечной микрофлоры в условиях срыва иммунологической толерантности к ней. Ni J., Wu G. D. и Albenberg L. в своих исследованиях показали, что нарушения касались как барьерных функций эпителия, распознавания антигена, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молеку-

лами, так и презентации антигена HLA, функций клеток неспецифического и специфического иммунитета [177]. Во многих работах подчеркивается роль определенной микробиоты, например сегментоядерных нитчатых бактерий в определении соотношения Т-хелперных клеток в кишке [30; 71]. Современные представления о патогенезе ВЗК связаны с потерей толерантности к собственной микрофлоре кишечника, что приводит к инициации иммунными клетками кишечника антимикробного воспалительного ответа [140; 203].

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что хроническое воспаление при ВЗК является результатом срыва иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте у лиц, имеющих генетическую предрасположенность [61; 175; 184].

Важным механизмом патогенеза ВЗК является нарушение местного иммунитета, что характеризуется прежде всего синтезом аутоагрессивных популяций Т-лимфоцитов, активацией Т-хелперов и подавлением регуляторных Т-клеток. На поверхности базальной мембраны кишечного эпителия экспрессируются антигены, что сопровождается уменьшением синтеза Ig A и индукцией синтеза местных аутоантител. Все вышеперечисленное приводит к повреждению структуры кишечного эпителия и аутоиммунизации его антигенами, что стимулирует распространение деструктивного процесса [26; 205].

Аутоиммунный характер ВЗК не вызывает дискуссий: в качестве аутоантигенов рассматривается собственная кишечная микробиота, индуцирующая синтез провоспалительных цитокинов, за счет срыва иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре развивается воспалительная реакция в стенке кишечника, не редко развиваются и системные проявления [24; 111].

В крови пациентов с ВЗК в 20-40% случаев обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы в большом количестве и дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов на фоне синтеза антител (АТ) – Ig классов G1 и G2 [75; 77; 172]. Данные АТ вследствие нарушения барьерной функции кишечника продуцируются в ответ на липополисахариды и пептидогликаны клеточных мембран кишечного эпителия и комменсальной микрофлоры. Наиболее значимыми АТ являются

антитела к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANKA), которые чаще всего ассоциируются с ЯК, и манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), выявляемые преимущественно при БК, определение их в крови пациентов может помочь в верификации диагноза, оценке активности воспалительного процесса, а также в вопросах прогноза заболевания [29; 113]. При высоких титрах вышеуказанных АТ можно ожидать развитие осложнений, выраженную активность и резистентность к проводимой терапии [135].

В последнее время обнаружен новый тип антител – антитела к гликанам бактериальной стенки, включающие 3 их типа: АККА (ACCA – antichitobioside carbohydrate antibodies), АЛКА (ALKA – antilaminaribioside carbohydrate antibodies) и АМКА (AMCA – antimannobioside carbohydrate antibodies) с высокой долей чувствительности и специфичности выявляемых при БК [102].

Таким образом, согласно иммунологической концепции, ключевым моментом патогенеза является внедрение антигена в кишечник. У пациентов с генетической предрасположенностью внедрение антигена запускает каскад синтеза провоспалительных медиаторов, в первую очередь ФНО- α и ИЛ-1, -6, -8, -12, активированными нейтрофилами и макрофагами при одновременном снижении продукции противовоспалительных ИЛ-4, -10, -11 [48], что, в свою очередь, служит пусковым фактором для синтеза аутоагрессивных Т-лимфоцитов. Это сопровождается увеличением количества Т-3, -4, -8 лимфоцитов, сдвигом соотношения Т4/Т8 в сторону его повышения, что и определяет особенности течения ВЗК [94; 160].

Из всех провоспалительных цитокинов наибольшее значение в развитии воспалительной реакции при ВЗК, а также при многих аутоиммунных заболеваниях, в частности РА, имеет ФНО- α , который вместе с ИЛ-1 и с ИФ- γ отвечает за активацию макрофагов и реализацию гиперчувствительности замедленного типа, что лежит в основе формирования специфических гранул при БК [105; 109; 136].

Именно ФНО- α потенцирует Т-хэлперы и макрофаги на гиперпродукцию провоспалительных интерлейкинов, большей частью ИЛ-1, -2, -6, -8. Но по некоторым наблюдениям степень повышения ФНО- α не всегда прямо коррелирует со

степенью повышения ИЛ-1, -2, -6, -8, которое он инициирует. Зачастую более выраженный подъем наблюдается со стороны ИЛ-2 и ИЛ-8, в меньшей степени ИЛ-6. При повышении ИЛ-2 происходит ускорение пролиферации и дифференциации лимфоцитов за счет стимулирующего влияния интерлейкина на пролиферацию Т-лимфоцитов, активность Т-киллеров и макрофагов, рост В-лимфоцитов [34; 115; 182], что, обуславливает усиление аутоагрессии у больных БК. Повышение уровня ИЛ-8 также приводит к гиперактивации Т-лимфоцитов, но с позиции стимуляции выработки последними агрессивных кислородных радикалов и высвобождения лизосомальных ферментов [111; 152], а также ускорения хемотаксиса иммунных клеток, в частности активированных нейтрофилов в зону воспаления. Незначительное повышение ИЛ-6 может влиять на дифференцировку В-лимфоцитов, синтез антител и развитие аутоагрессии [109].

Гистологические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками, плазматическими клетками и лимфоцитами. При БК в воспаленном участке пищеварительного канала наблюдается гиперплазия лимфоидных фолликулов, обильная трансмуральная лимфоцитарная, нейтрофильная, макрофагальная, плазмоцитарная инфильтрация, а в последствие фиброз кишечной стенки. В подслизистом слое кишечника, а также в регионарных лимфатических узлах брызжейки обнаруживаются характерные эпителиоидные гранулы, состоящие из гигантских клеток Пирогова-Лангханса. Их обнаружение достоверно свидетельствует о болезни Крона. В отличие от туберкулезных, в эпителиоидных гранулах отсутствует казеозный распад [33; 35; 192].

Для ЯК характерным гистологическим критерием является обнаружение «крипт-абсцессов», состоящих преимущественно из нейтрофилов, между криптами слизистой оболочки кишечника. Посредством выработки нейтрофилами медиаторов воспаления (оксидазы, гидролазы, металлопротеиназы (ММП), катионные белки), происходит нарушение микроциркуляции в стенке кишки с последующей деструкцией матрикса соединительной ткани [55; 88].

Важнейшими клетками воспалительного инфильтрата кишечной стенки при

ВЗК являются макрофаги, треть из которых представлены ранее мигрирующими сюда из крови моноцитами, именно они поддерживают хроническое воспаление в кишечной стенке, остальные макрофаги представлены собственными клетками толстой кишки. После распознавания микробных патогенов и выработки соответствующих антител происходит дифференцировка макрофагов, эпителиоидных и дендритных клеток [112; 153].

Таким образом, основным клеточным субстратом ВЗК является инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

В норме в слизистой оболочке толстой кишки содержатся короткоживущие В-лимфоциты, продуцирующие иммуноглобулин (Ig) А. У пациентов с ВЗК в кишечнике преобладают долгоживущие В-лимфоциты, синтезирующие Ig G, а также значительное количество ММП, последние индуцируют тканевую деструкцию. Это объясняет повышение концентрации ММП-3 вокруг язв толстой кишки при гистохимическом исследовании биоптата [72; 133]. Иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника с определением маркеров пролиферации, апоптоза у пациентов с язвенным колитом является ключевым исследованием для оценки тяжести течения, активности воспалительного процесса при различной длительности и локализации воспалительного процесса [180].

Таким образом, при ЯК и БК происходит ишемизация слизистой оболочки кишки за счет снижения перфузии и ремоделирования сосудистого русла, а также феномена гиперкоагуляции и тромбоза, что наряду с лейкоцитарной «гиперадгезией» обуславливает хронизацию язвенных дефектов слизистой и плохое их заживление [99; 157; 168].

В терапии ВЗК традиционно применяются базисные препараты, такие как 5-аминосалицилаты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС) и иммунодепрессанты, в т.ч. антиметаболиты пурина и циклоспорина [12; 118; 130; 162]. С 2005 г. в терапии ЯК стали использоваться генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности инфликсимаб, который широко применяется в лечении и РА [107]. Это дало новые перспективы для пациентов с непереносимостью и/или неэффективностью традиционной терапии, а также снизило частоту оперативного

вмешательства [8; 92; 156]. В настоящее время в России зарегистрированы 2 биологических препарата для лечения ЯК: инфликсимаб (ИНФ) и голимумаб [115; 117; 178], а для лечения БК – три биологических препарата: ИНФ, адалимумаб (АДА) и цертолизумаба пегол [56; 96; 138; 139; 145; 193].

Терапия ГИБП направлена прежде всего на достижение стойкой ремиссии. «Золотым стандартом» ремиссии при БК и ЯК в настоящее время считается клиническая ремиссия (контроль симптомов) при условии эндоскопической ремиссии (заживление СО) [145; 146; 204]. К биологическим маркерам для оценки истинной ремиссии относятся С-реактивный белок сыворотки (СРБ) и фекальный кальпротектин; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не обладает высокой информативностью [84; 134; 198].

1.1.1. Современные патогенетические механизмы развития ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит – наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, для которого характерна поляризация иммунного ответа по Т-хелперному иммунному ответу 1 типа, что проявляется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α [100].

РА является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием, характерное проявление которого – синтез широкого спектра аутоантител, включая Ig M ревматоидный фактор и антитела к цитрулинированным пептидам, обладающие способностью индуцировать поражение суставов [123]. Частота РА среди взрослого населения, как в России, так и во всем мире, составляет в среднем 0,6-1,3% (у женщин 65 лет – около 5%). Соотношение женщин к мужчинам 3:1. Страдают все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик выявления заболеваемости – 30-55 лет. По официальной статистике, в России в 2012 г. было зарегистрировано более 281 000 больных РА [11].

На сегодняшний день имеются неоспоримые доказательства того, что в патогенезе как ревматоидного артрита, так и хронических воспалительных заболеваний кишечника, участвуют иммунные и аутоиммунные механизмы, приводящие

к формированию хронического воспаления. Самые ранние проявления РА – воспаление и окклюзия мелких сосудов синовиальной оболочки, что свидетельствует о гематогенном попадании в сустав этиологического агента, а также избыточность апоптоза суставных клеточных элементов в условиях недостаточной эффективности механизмов индукции апоптоза, формирующих паннус синовиоцитов [4].

Это может быть ответ на инфекцию у лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию. Данные генеалогических исследований свидетельствуют о генетической предрасположенности к ревматоидному артриту. Важнейшее значение имеет носительство HLA-DR4, выявляемое у 70% больных ревматоидным артритом и лишь у 28% здоровых лиц [31].

Не случайным представляется предположение об ассоциации РА с инфекцией, поскольку для некоторых ревматологических заболеваний, таких как реактивный артрит, острая ревматическая лихорадка, роль инфекционного агента в качестве триггера заболевания уже доказана. Тем не менее, конкретной ассоциации ревматоидного артрита, так же как и болезни Крона, с инфекцией не обнаружено. Существуют работы, посвященные изучению роли бессимптомной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *Proteus*, в развитии РА и субклинических инфекций кишечника, вызванных *Klebsiella*, в развитии болезни Крона. Rashid T., Ebringer A., McGuckin M.A. (2013) рассматривают микроорганизмы в качестве подобных триггеров считают, приводящих к развитию этих заболеваний. Обязательным условием для этого считается наличие генетической предрасположенности и выработка перекрестных аутоантител, повреждающих собственные ткани организма за счет активации компонентов комплемента и выработки иммунными клетками цитотоксических продуктов [65; 186].

В основе патогенеза РА лежит гиперпродукция провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [89; 209] и недостаточная продукция противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1, растворимые рецепторы ФНО- α , ИЛ-4) [20; 69]. По сути, это системное аутоиммунное воспаление, максимально поражающее синовиальную оболочку суставов [85].

Довольно быстро это приводит к прогрессированию хронического воспали-

ния, что является следствием дисбаланса иммунокомпетентных клеток, нарушения их функции и клеточного взаимодействия. Основным продуктом каскада иммуновоспалительных реакций при РА является образование иммунных комплексов, состоящих из антител, антигена, компонентов комплимента [108].

В реализации данных иммуновоспалительных реакций большую роль играют цитокины. Активированные клетки синовиальной оболочки секретируют множество цитокинов, продукция которых является одним из ключевых механизмов развития хронического воспаления [1]. Цитокины — это белковые медиаторы, принимающие участие в передаче сигналов от одной клетки к другой. посредством цитокинов, гормонов и других нейромедиаторов происходит большинство цитохимических реакций, включая морфогенез и регенерацию тканей. На сегодняшний день идентифицировано более ста цитокинов, в синтезе которых принимают участие как клетки специфического, так и клетки неспецифического иммунитета, а также фибробласты и эндотелиальные клетки. Так, Т-лимфоциты вырабатывают ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ФНО- α и трансформирующий фактор роста; макрофаги – ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ГМ-КСФ, М-КСФ, тромбоцитарный фактор роста, ИФР и трансформирующий фактор роста-бета (ТРФ- β); фибробласты и эндотелиальные клетки – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ и М-КСФ. Цитокины принимают непосредственное участие в инициации и поддержании воспаления в синовиальной оболочке сустава, транспорте клеток и медиаторов воспаления в синовиальную жидкость, формировании паннуса, деструкции хрящевой ткани и формировании костных эрозий [7; 42].

В норме в здоровом организме поддерживается баланс про- и противовоспалительных цитокинов, благодаря чему в ответ на антигенную стимуляцию осуществляется адекватный иммунный ответ [73]. К провоспалительным цитокинам относятся следующие интерлейкины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., ФНО- α , ИФ- γ . К противовоспалительным и регуляторным цитокинам относятся ИЛ-10, ИЛ-11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1, ТРФ- β [110].

Из всех провоспалительных цитокинов особое значение в индукции воспа-

лительной реакции при РА, а также болезни Крона и многих других аутоиммунных заболеваниях [63] имеет ФНО- α , синтезируемый эндотелиальными клетками, CD4 Т-лимфоцитами и, в большей степени, моноцитами/макрофагами. Во многих исследованиях установлено, что уровень ФНО- α особенно высок в синовии, т.е. происходит неконтролируемая гиперпродукция этого цитокина [77; 93], а также усиление экспрессии растворимых ФНО-рецепторов. Этот цитокин способен запускать синтез других провоспалительных интерлейкинов [5; 76]. ФНО- α участвует в дилатации сосудов синовии и, как следствие, усилении внутрисуставной перфузии, гиперемии и гипертермии кожи над пораженным суставом. Кроме того, усиливается порозность сосудистой стенки, что влечет за собой формирование синовита, отека и характерной скованности в суставах. Также этот цитокин стимулирует миграцию фагоцитов в воспалительный очаг посредством экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках [80]. Таким образом, провоспалительные цитокины, в частности ФНО- α , способствуют переходу острого воспаления в хроническое, характеризующееся формированием паннуса и эрозированием суставных поверхностей [131].

При РА, а также при болезни Крона в очаге поражения происходит гиперактивация Т-лимфоцитов 1-го типа с гиперпродукцией ИЛ-2 и ИФ- γ , что определяет характер патогенетических механизмов [63; 79]. Именно CD4⁺-Т-хелперные клетки вызывают активацию В-лимфоцитов и макрофагов [2].

Важнейшие процессы для понимания патогенеза происходят в синовиальной оболочке сустава. Зеркалом всех метаболических процессов, происходящих в полости сустава, является состав синовиальной жидкости. Изучение синовиальной жидкости позволяет анализировать те процессы, которые протекают в синовиальной оболочке или хряще [60].

Синовиальная оболочка сустава инфильтрируется макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, плазматитами, из лимфоидных клеток впоследствии образуются фолликулы, также происходит гиперплазия синовиоцитов типа А (аналоги макрофагов), В (аналоги фибробластов) и неоангиогенез – образование новых сосудов [59]. Деструкция кости связана в основном с синовиальными остеокластами

и непосредственной инвазией паннуса в подлежащую кость. За счет экспрессии молекул адгезии, в синовиальную оболочку и жидкость перемещается большое число лейкоцитов, в частности нейтрофилов. Накопление клеток в синовиальной жидкости опосредовано разными механизмами. Отложение иммунных комплексов в синовиальной жидкости влечет за собой активацию комплемента и сопровождается адгезией к эндотелию венул лейкоцитов за счет выработки факторов хемотаксиса [58; 126].

Макрофаги синовиальной оболочки синтезируют ИЛ-1, ФНО- α и лейкотриен В₄, которые наряду с С₅а, ИЛ-8, простагландином Е₂ и гистамином, высвобождаемым тучными клетками, приводят к миграции нейтрофилов из сосудов в синовиальную жидкость. Нейтрофилы, находясь в синовии, захватывают иммунные комплексы, параллельно высвобождая агрессивные свободные кислородные радикалы, усиливающие воспалительную реакцию. Локальная продукция цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8, ГМ-КСФ) также способствует активации этих клеток. Кроме того, воспалительная реакция усиливается под действием продуктов циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты в различных клетках синовиальной оболочки и синовиальной жидкости [23].

Как уже было сказано, развитие капиллярной сети считается важным компонентом синовита и роста паннуса. На этот процесс огромное влияние оказывают макрофаги, которые стимулируют эндотелиальные клетки к размножению и миграции в очаге воспаления. Если в синовии макрофаги играют провоспалительную роль, то нейтрофилы играют ведущую роль в ревматоидном процессе в синовиальной жидкости, содержащей множество хемоаттрактантов: компоненты комплемента, лейкотриен В₄, РФ. Нейтрофилы выделяют свободные радикалы и гидролитические ферменты, разрушающие хрящ. У больных ревматоидным артритом наблюдается резко выраженное нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов [43].

Гуморальный иммунитет оказывает большое влияние на патогенез РА. Так, В-лимфоциты синтезируют специфические аутоантитела при серопозитивном РА, такие как ревматоидный фактор, АТ к циклическому цитруллинированному пеп-

тиду, а также АТ к цитруллинированному виментину, цитруллинированному фибриногену, цитруллинированной α -энолазе, цитруллинированному коллагену II типа, АТ к RA-33 – гетерогенному ядерному нуклеопротеину A2 [64; 87]. При серонегативном РА зачастую определяются лишь антитела к цитруллинированному фибриногену, уровень которых ассоциируется со скоростью деструктивных процессов в полости сустава [41; 201].

Макрофаги и нейтрофилы поглощают антитела, находящиеся в синовии, что приводит к стимуляции выработки цитокинов и выходу протеолитических ферментов, усиливающих воспаление [23].

Ввиду быстрого развития каскада иммуновоспалительных реакций при РА в терапии данного заболевания придерживаются принципа ранней диагностики, определяющей возможность инициации активной противовоспалительной терапии [81; 194]. Помимо использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также вследствие недостаточной эффективности или непереносимости последних, для лечения РА в течение последних 20 лет специально разработано множество инновационных ГИБП – моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА [9; 194; 195].

В настоящее время к ГИБП относятся классы препаратов, получивших название ингибиторов ФНО- α (этанерцепт, ИНФ, АДА, голимумаб и цертолизумаба пэгол); ингибитор рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаб; модуляторы активности иммунокомпетентных клеток: В-лимфоцитов – ритуксимаб (РТМ) и Т-лимфоцитов – абатацепт [6; 21; 68; 78; 127; 128].

На фоне лечения ингибиторами ФНО- α клинические (индексы воспалительной активности и качества жизни) и лабораторные (нормализация остро-фазовых показателей) эффекты развиваются достаточно быстро (через 2-4 недели) и достигают максимума через 12-24 недель [125; 166].

В 2013 г. в России был зарегистрирован препарат из класса ингибиторов JAK-киназ, представляющий из себя низкомолекулярный пероральный обрати-

мый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK - тофацитиниб [10; 129].

Таким образом, исходя из всего вышесказанного, бесспорна патогенетическая общность ВЗК и РА. При ВЗК не редкость развитие суставного синдрома, что может маскировать основное заболевание, так же как при РА возможно поражение кишечника. ВЗК могут длительно протекать в виде артропатий – это артралгии, периферические артриты, анкилозирующий спондилит, сакроилеит (ассоциированный с HLA-B27), и лишь через определенное время проявиться в виде основной патологии кишечника [50].

Рассматривая общность патогенеза при вышеуказанных заболеваниях, нужно отметить ведущую роль нейтрофилов и моноцитов в развитии воспалительных реакций, которые зачастую являются и основным компонентом воспалительных инфильтратов кишечной стенки или синовиальной оболочки.

1.2 Роль нейтрофилов и моноцитов крови в воспалении

1.2.1 Роль функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови в развитии специфического воспаления

Воспаление относится к филогенетически старейшим типам защитной реакции организма на повреждение [167]. Воспаление – естественная реакция организма на повреждение клеток и тканей, целью которой является элиминация провоцирующего фактора, поврежденных тканей и регенерацию сформировавшегося дефекта [51; 98]. На каждом этапе воспалительной реакции принимают участие разные типы клеток и их взаимодействий. Адекватность реакций на всех этапах регулируется с помощью межклеточных взаимодействий путем синтеза различных медиаторов [141].

Первоначально в зону будущего воспаления мигрируют нейтрофилы, за которыми следуют моноциты [148; 165]. Нейтрофилы способствуют выходу клеток из костномозгового пула в кровь, миграции в перивазальное пространство, дальнейшей транспортировке к месту повреждения, формированию лейкоцитарного

вала, фагоцитозу, лизосомальной секреции и аутолизу [45]. Нейтрофилы – самый многочисленный вид лейкоцитов, одним из первых защищающий организм от вирусных и бактериальных агентов [149; 170].

Множество работ посвящено изучению строения, физиологии нейтрофилов, биохимического состава их гранул, структуры синтезируемых ими метаболитов и роли этих клеток в регуляции иммунного и других звеньев гомеостаза [13; 18; 22; 114].

Нейтрофилы, захватив бактерии посредством специфических рецепторных структур, уничтожают их с помощью кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов. В специфических гранулах нейтрофилов находятся ферменты и некоторые факторы бактерицидности, которые при выбросе в окружающие ткани провоцируют их деструкцию [131]. Ферменты нейтрофилов в очаге воспаления лизируют ткани [132; 205].

Нейтрофилы выполняют ряд других важных функций: ограничивают рост облигатных внутриклеточных патогенов, синтезируют ряд биологически активных веществ (компоненты комплемента, простагландины, цитокины и другие), элиминируют дефектные клетки [22; 208].

Приоритетность комплексного подхода в оценке состояния популяции нейтрофилов подтверждается отсутствием целостного представления о взаимосвязи ключевых событий в жизни этих эффекторных клеток, что объясняет трудности определения участия нейтрофилов в различных патологических событиях [27; 32; 38].

Нейтрофил играет важнейшую роль в системе гуморально-клеточной кооперации крови и соединительной ткани, благодаря чему он является предиктором нарушений гомеостаза. Цитопатогенное действие нейтрофилов связано главным образом с генерацией активных форм кислорода [163; 183]. Активированный нейтрофил сам становится мощным стимулятором развития следующих воспалительных реакций [197]. Нейтрофилы играют большое значение в развитии, например, РА, они найдены в больших количествах в синовиальной оболочке суставов и в суставной жидкости, они обладают огромным повреждающим потенциалом для

ткани, кости и хряща посредством секреции протеаз и токсичных кислородных радикалов, а также презентации антигенов и секреции цитокинов, хемокинов, простагландинов и лейкотриенов [150; 159]. Нейтрофилы в зоне воспаления образуют лейкоцитарный вал, адгезируясь между собой посредством «встречных рецепторов», а макрофаги усиливают эту адгезию за счет биологически активных веществ (ИЛ-1,3; ИФ- γ ; ГМ-КСФ; ФНО- α) [22]. Последние активируют функции нейтрофилов [147], которые также начинают синтезировать цитокины (нейтрофилокины): Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, др. [97]. Нейтрофилокины действуют паракринно на макрофаги, аутокринно – на нейтрофилы [154]. При воспалительном процессе продукция моноцитов резко возрастает [158]. Влияние нейтрофилокинов на макрофаги определяет смену клеточных популяций в очаге воспаления, а также обеспечивает функциональную преемственность между поли- и мононуклеарными фагоцитами. Усиление цитотоксичности макрофагов происходит под действием активированных нейтрофилов, что обусловлено эффектами нейтрофилокинов [45; 101].

В очаге воспаления макрофаги фагоцитируют миелопероксидазу, катионные белки, продуцируемые нейтрофилами, благодаря чему приобретают более выраженные антимикробные свойства. Адгезия моноцитов на коллагене еще более усиливает фагоцитоз и киллинг опсонизированных бактерий [153; 174]. Макрофаг является одной из основных цитокинпродуцирующих клеток организма [104; 179]. Во время фагоцитоза макрофаги продуцируют ИЛ-12, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ- γ , КСФ, ФНО- α , ТРФ- β , др. [153; 202]. В гранулах моно- и полинуклеарных фагоцитов идентифицирован большой арсенал гидролитических ферментов (нейтральных и кислых гидролаз). Под их прицелом находятся коллагеновые и эластиновые волокна, пептидогликановый матрикс хряща, фибронектин, факторы комплемента, системы калликреин-кининов, свертывания, фибринолиза, иммуноглобулины, клеточные мембраны.

Таким образом, цитокины представляют собой универсальную регуляторную систему медиаторов, контролирующую процессы пролиферации и дифференцировки клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатиче-

ских системах организма и обеспечивают развитие адекватной воспалительной реакции в организме, регулируют воспаление, меняя фазы воспалительного процесса [106].

Большую роль в развитии воспалительной реакции играют внутриклеточные ферменты нейтрофилов и моноцитов. Немедленная адаптация, свойственная нейтрофилам, осуществляется путем модуляции активности уже имеющихся в клетке ферментов. Существенную роль в воспалении играют дегидрогеназы, участвующие как в процессах обмена веществ, так и превращений энергии. Метаболизм клетки представляет из себя цепочку последовательных процессов, таких как цикл трикарбоновых кислот, гликолиз и т.д. Эффективность работы митохондрий (обеспеченность клеток энергией) отражают показатели активности митохондриальных ферментов. Одним из важнейших митохондриальных окислительно-восстановительных ферментов является сукцинатдегидрогеназа [82] – ключевой фермент цикла Кребса, который катализирует превращение янтарной кислоты в фумаровую и наряду с альфа-глицерофосфатдегидрогеназой и кислой фосфатазой наиболее активно участвует в энергетическом обмене клетки. Окисление сукцинатдегидрогеназой янтарной кислоты в митохондриях является наиболее мощным процессом энергообеспечения [171].

Важным биохимическим показателем метаболизма является активность одного из центральных ферментов углеводного обмена лактатдегидрогеназы – фермента, катализирующего обратимое восстановление пировиноградной кислоты до молочной в процессе анаэробного гликолиза [66; 119]. Накопление лактатдегидрогеназы приводит к гипоксии, характеризующейся накоплением эндотоксинов мембранотропного действия, снижением активности сукцинатдегидрогеназы и показателей фагоцитоза [187].

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа является одним из основных ферментов пентозофосфатного пути окисления глюкозы, который катализирует переход никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в его восстановленную форму (НАДФН). НАДФН обеспечивает протекцию клеток от повреждения свободным кислородом. Этот фермент присутствует во всех аэробных клетках, в частности в

клетках крови, поэтому при недостаточности Г-6-ФДГ страдает их функция. Нейтрофилам необходимы активные формы кислорода для внутри- и внеклеточного киллинга инфекционных агентов, поэтому нейтрофилам для обеспечения собственной антиоксидантной защиты необходимо достаточное количество НАДФН. При недостаточности последней наблюдается раннее апоптозирование нейтрофилов, что приводит к неадекватному ответу на некоторые инфекции. Однако нарушения, возникающие при недостаточности антиоксидантной защиты в гранулоцитах и лимфоцитах, изучены мало [188].

Митохондриальная дисфункция, по свидетельству ряда авторов, лежит в основе большого количества патологических процессов, лежащих в основе многих патологий: нарушения врожденного иммунного ответа, аутоиммунных заболеваний, хронических дегенеративных и опухолевых заболеваний [17; 83; 143; 181].

Первичная (генетически обусловленная) и вторичная митохондриальная патология, несмотря на большую заинтересованность исследователей в первой, имеют аналогичные формы реализации на клеточном уровне [16; 49; 121].

Оценка митохондриальных дисфункций нейтрофилов и моноцитов широко используется при различных патологических состояниях [25; 86; 95; 137; 164].

1.2.2 Исследование ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов в терапевтической практике

Общеизвестно, что изменения на клеточном уровне предвосхищают появление клиники болезни и продолжают сохраняться после ее купирования, поэтому отсутствие клиники на момент осмотра не является показателем здоровья. В связи с этим в медицине существует термин «условного здоровья» [125].

Цитохимический метод изучения клетки является информативным и доступным способом оценки энергообеспечивающих систем организма в норме и патологии [40].

Цитохимия – раздел цитологии, посвященный изучению строения и функции клеток, их органелл, продуктов их метаболизма с помощью биохимических методов. В клеточном пуле клетки различаются по своей функциональной активности, а значит и по активности ферментов, что позволяет выделять клеточные субпопуляции. Цитохимический анализ предусматривает описание характеристик клеточного распределения, которые выражаются в графическом и цифровом виде. Большинство клеток имеет средние значения активности фермента, в здоровом организме допустимо наличие единичных высокоактивных клеток и единичных низкоактивных [124]. Многочисленные исследования в этой сфере позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать изменения цитохимических показателей при различной патологии.

Доказана высокая диагностическая и прогностическая информативность активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов при самых различных патологиях: пневмонии, ревматоидном артрите, гиперплазии глоточной миндалины, при гликогеновой болезни, при воспалительных заболеваниях кишечника и т.д. [14; 36; 39; 52; 66; 67; 70].

Несмотря на то, что нейтрофилы играют ведущую роль в механизмах неспецифического иммунитета, изучению их цитохимической активности уделяется гораздо меньше внимания [74].

Изучение цитохимического профиля нейтрофилов и моноцитов периферической крови в терапии не представлено широко, мы смогли найти всего несколько работ.

Чамияшвили Г.Ш. [122] изучал цитохимическую активность СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ, НАД- и НАДФ-диафораз, АЭ, БЭ, в нейтрофилах и моноцитах крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени. В ходе исследования было выяснено, что при хронических гепатитах в нейтрофилах и моноцитах наблюдалось повышение активности исследуемых дегидрогеназ и диафоразной активности, у пациентов в группах с алкогольными или вирусными циррозами печени наблюдалось снижение дегидрогеназной активности нейтрофилов в несколько раз, у пациентов с возможными осложнениями цирроза печени дегидрогеназная актив-

ность была повышена в 8-11 раз.

После стандартного лечения в нейтрофилах и моноцитах, группы больных хроническим гепатитом и циррозом, активность СДГ, Г-6-ФДГ и ЛДГ снижалась, однако показателей контрольной группы не достигала. Подобная тенденция сохранялась в группе больных с возможным развитием осложнений цирроза печени, но эстеразная активность продолжала снижаться и после курса лечения. После курса лечения во всех группах отмечалась нормализация диафоразной активности нейтрофилов и моноцитов, в группе с хроническим гепатитом оставалась умеренно повышенной.

Козакова С.А. [57] изучала метаболическую активность и субпопуляционный состав мононуклеарных клеток периферической крови при хронических вирусных заболеваниях печени. У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени обнаруживалось снижение экспрессии CD4+, CD16+, CD25+ -антигенов и повышение CD8+ и CD95+ антигенов мононуклеарными клетками периферической крови. Также в мононуклеарах снижался уровень гликогена и повышалась активность кислой фосфатазы. Была доказана большая эффективность комбинированной терапии интерфероном-альфа короткого действия или пегилированным с рибавирином у больных гепатитом С, а также терапии ламивудином у больных гепатитом В в сравнении с монотерапией ИФ- α на основании изучения метаболической активности мононуклеаров крови.

Изучением функционально - метаболической активности миелопероксидазы, щелочной фосфатазы нейтрофилов и моноцитов крови пациентов с ЯК, а также определением уровня катионных белков в нейтрофилах и фагоцитарной активности нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тестезанималась Ключникова О.А. [54]. При обострении ЯК активность всех ферментов нейтрофилов и моноцитов, спонтанного и стимулированного НСТ-теста была повышена, а содержание катионных белков нейтрофилов снижено. После наступления ремиссии наблюдалась обратная картина. При положительном результате лечения активность лизосомальных ферментов и фагоцитарная способность нейтрофилов были высокими, а уровень катионных белков – низким, что обуславливало хрони-

зацию воспаления при ЯК.

Цагова М.Х. [120] занималась изучением состояния функциональной и метаболической активности лейкоцитов при диффузных заболеваниях соединительной ткани. Установлено, что у пациентов диффузными болезнями соединительной ткани (а именно СКВ и ССД) происходит угнетение ферментативной активности миелопероксидазы, снижение уровня цитоплазматических катионных белков, липидов и повышение активности кислой фосфатазы, содержания гликогена, возрастание показателей спонтанного теста с нитросиним тетразолием. Доказано, что длительное сохранение высокой активности вышеуказанных ферментов, свидетельствует о риске развития рецидивов и затяжных форм заболевания.

Интересна работа Заводовского Б.В. [44], который исследовал активность СДГ, МП, АТФ-азу в лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах периферической крови у больных РА, системной красной волчанкой, системной склеродермией, болезнью Бехтерева и реактивным артритом, а также влияние на ферментный статус вышеозначенных клеток пенициллина и делагила. В ходе исследования выяснилось, что при всех вышеуказанных ревматических заболеваниях наблюдалось повышение АТФ-азы лимфоцитов и нейтрофилов, миелопероксидазы моноцитов, снижение МП нейтрофилов, что коррелировало с тяжестью, активностью и характером течения воспаления. При РА были выявлены достоверно более низкие по сравнению со здоровыми лицами уровни 5НТ лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, СДГ лимфоцитов, МП нейтрофилов, повышение АТФ-азы нейтрофилов и лимфоцитов, МП моноцитов. Базисная терапия в виде Д-пенициллина и делагила при РА и ССД оказывала нормализующее влияние на активность МП, АТФ-азы, СДГ в лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах.

ГИБП являются уже неотъемлемым направлением фармакотерапии как РА, так и ВЗК [9; 199; 200].

В литературе нам встретились отдельные исследования по изучению цитохимического профиля лимфоцитов, а также по изучению уровня провоспалительных цитокинов в ответ на терапию ГИБП при РА и ВЗК.

Безгин А.В. [15] в своей работе определял эффективность терапии ГИБП (инфликсимаб и ритуксимаб) при различных вариантах РА. Было обнаружено, что инфликсимаб оказывает стабилизирующее влияние на уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-13, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8) в синовиальной жидкости, а также улучшает качество жизни пациентов с серонегативным РА, в то время, как ритуксимаб демонстрирует схожие эффекты в отношении пациентов с серопозитивным РА.

Климова С.В. [53] изучала влияние антицитокиновой терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на цитохимические показатели (СДГ, НАДН-Д, Г-6-ФДГ) и количественный состав популяций лимфоцитов у детей с БК и ЯК. При первоначально высоком уровне дегидрогеназ лимфоцитов терапия ГИБП оказывалась более эффективной, а уже на фоне терапии нормализация активности СДГ и НАДН-Д была сопряжена с редукцией клинических проявлений.

Итак, общность иммуновоспалительных механизмов развития ВЗК и РА позволяет нам, изучая цитохимическую активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови как основных представителей воспалительного инфильтрата кишечной стенки и синовиальной оболочки суставов соответственно, глубже раскрыть вопросы патогенеза этих заболеваний, изучить комплексное влияние базисных иммуносупрессорных препаратов на активность воспалительного процесса, а также прогнозировать течение заболеваний. В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных изучению ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови, а также сравнению этих показателей у пациентов с ВЗК и РА.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базе ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в условиях ревматологического и гастроэнтерологического отделений за период с 2014 по 2016 гг.

Общее количество лиц, включенных в исследование, составило 203 человека, из них 168 пациентов (основная группа): 69 пациентов имели диагноз ВЗК и 99 пациентов – диагноз РА; и 35 соматически здоровых лиц г. Астрахань (контрольная группа). Все пациенты на момент включения в исследование находились на лечении в гастроэнтерологическом и ревматологическом отделениях ГБУЗ АО «АМОКБ» (табл. 1).

Таблица 1 – Разделение пациентов, включенных в исследование, по группам в зависимости от нозологии и получаемой базисной терапии

Всего пациентов 168 человек								
ВЗК 69 чел.				РА 99 чел.				
ЯК 49 чел.		БК 20 чел.		Серо+ РА 62 чел.			Серо- РА 37 чел.	
Базис- ная терапия - 23 чел.	Базис- ная терапия + 26 чел.	Базис- ная терапия - 0 чел.	Базис- ная терапия + 20 чел.	ГИБП 4 чел.	Базис- ная терапия - 20 чел.	Базис- ная терапия + 38 чел.	Базис- ная терапия - 12 чел.	Базис- ная терапия + 25 чел.

Группа 1 представлена 69 пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника, из них больные с ЯК составили 49 человек (n=49), с БК – 20 человек (n=20).

Группу 2 составили 99 пациентов с РА: с серопозитивным РА (Серо+ РА) 62

(n=62), с серонегативным РА (Серо- РА) 37 человек (n=37).

Группу пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, не получающих базисную терапию по основному заболеванию на момент поступления в стационар, обозначены как «первичные пациенты» – 23 человека с ЯК. Пациентов, уже находящихся на базисной терапии основного заболевания – 46 человек (с ЯК – 26 пациентов, с БК – 20 пациентов).

Пациентов с ревматоидным артритом, не получавших базисную противовоспалительную терапию по основному заболеванию на момент поступления в стационар («первичные пациенты») – 32 человека (с серопозитивным РА – 20 пациентов, с серонегативным РА – 12 пациентов), лиц, уже находящихся на базисной терапии основного заболевания – 67 пациентов (с серопозитивным РА – 42 пациента, из них 4 человека находятся на терапии ГИБП, с серонегативным РА – 25 пациентов).

У пациентов первой и второй групп в нейтрофилах и моноцитах периферической крови определялась активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа до и после курса лечения (при поступлении в стационар и при выписке).

Группу контроля составили 35 соматически здоровых лиц, в нейтрофилах и моноцитах крови которых также была определена активность окислительно-восстановительных ферментов. Выборка контрольной группы, лабораторное и инструментальное обследование проводились в условиях ГБУЗ АО «Городская поликлиника №3». Полученные показатели соответствовали уже установленным границам допустимой активности вышеуказанных ферментов в нейтрофилах и моноцитах, с которыми мы сравнивали полученные в 1 и 2 группах результаты [132]. Лица из группы контроля были сопоставимы по возрасту и полу с основной группой пациентов.

Все пациенты дали согласие на обследование и проведение анализа крови на активность СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ.

2.2 Объем и материалы исследования

Отбор пациентов проводился методом простой рандомизации. Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации (клиническая история болезни, заключения специалистов по параклиническим методам обследования).

Диагнозы язвенный колит, болезнь Крона и ревматоидный артрит устанавливались на основании характерной клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного обследования, результатов комплексных лабораторно-инструментальных методов (эндоскопические, морфологические, рентгенологические, биохимические). Формулировка диагноза соответствовала требованиям МКБ-10. Диагнозы выставлены согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России, а также клиническим рекомендациям общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» от 2013 г. [39; 46; 47].

Тяжесть атаки ЯК определялась согласно критериям Truelove-Witts и отражена в таблице 2 [47].

Таблица 2 – Тяжесть атаки язвенного колита согласно критериям Truelove-Witts

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

Тяжесть атаки болезни Крона определялась по результатам расчета индекса Беста [46].

Таблица 3 – Тяжесть атаки язвенного колита согласно критериям Truelove-Witts

Критерии оценки, баллы	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	x2	=
Боль в животе: 0-отсутствует 1-слабая 2-умеренная 3-сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x5	=
Общее самочувствие: 0-хорошее 1-удовлетворительное 2-плохое 3-очень плохое 4-ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x7	=
Другие симптомы (кишечные или внекишечные осложнения): -артрит или артралгия -ирит или увеит -узловатая эритема -гангренозная пиодермия -афтозный стоматит -анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) -другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x20	=
Лихорадка $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	x20	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи 0-нет 1-да		x30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат): 0-отсутствует 2-сомнительно 5-отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	x10	=
Гематокрит: 47 минус показатель больного (для мужчин) 42 минус показатель больного (для женщин)	Учитывается разница между нормальным уровнем гематокрита и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	x6	=
Масса тела в кг	1- (фактическая масса: идеальная масса)	x100	=
Итого	Общее число баллов		

Примечание: индекс Беста <150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – БК низкой активности (легкая), 301-450 баллов – БК умеренной активности (средней тяжести), >450 баллов – БК высокой активности (тяжелая).

Активность РА оценивалась на основании подсчета индекса DAS-28. DAS28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов (в модификации с применением СОЭ).

Данный индекс рассчитывается на основании следующих клинико-лабораторных показателей:

- число припухших суставов (ЧПС) и число болезненных суставов (ЧБС) из 28 (учитываются: лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые кистей, плечевые, локтевые, коленные суставы);
- общая оценка выраженности симптоматики по 100-мм горизонтальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- общая оценка активности заболевания врачом (ООАВ) и общая оценка состояния здоровья больным (ООЗБ);
- СОЭ в мм в час (мм/ч) по методике Вестергрена в сыворотке крови, определенный количественным методом.

Формула для вычисления DAS-28:

$$\text{DAS-28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ООЗБ}$$

Оценка активности болезни с помощью DAS-28:

0 = ремиссия ($\text{DAS28} < 2,6$);

1 = низкая ($2,6 < \text{DAS28} < 3,2$);

2 = средняя ($\text{DAS28} = 3,2-5,1$);

3 = высокая ($\text{DAS28} > 5,1$).

Клиническая стадия РА определялась следующим образом:

- продолжительность РА < 6 месяцев – очень ранняя стадия;
- продолжительность РА 6 – 12 месяцев – ранняя стадия;
- продолжительность РА > 12 месяцев – развернутая стадия;
- продолжительность РА > 2 лет, деструкция суставов (III-IV рентгенологическая стадия), осложнения заболевания – поздняя стадия.

Выделяются следующие функциональные классы (ФК):

I. полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность;

II. сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность; ограничена непрофессиональная деятельность;

III. сохранено самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность;

IV. ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

Материалами исследования служила кровь больных с ЯК, БК и РА, взятая в момент поступления в стационар и на момент выписки.

2.3 Методы исследования

На рисунке 1 схематично представлены использованные методы исследования.



Рисунок 1 – Методы исследования пациентов.

2.3.1. Лабораторные методы

Исследования крови:

1. Общий анализ периферической крови с определением количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
2. Биохимические исследования крови:
 - определение общего белка (методом Sols);
 - определение глюкозы крови (глюкозооксидазный метод);
 - определение креатинина (по методу Яффе-Поппера);
 - определение мочевины (реакция с диацилмоноксимом);
 - определение ревматоидного фактора (методом латекс-агглютинации);
 - определение общего холестерина (методом Илька);
 - определение С-реактивного белка (метод количественный иммунотурбидиметрический);
 - определение фибриногена крови (весовой гравиметрический метод по Рутберг Р.А.);
 - определение щелочной фосфатазы крови (метод IFCC);
 - определение аминотрансфераз крови (метод Райтмана-Френкеля).
 - определение электролитов крови: натрий, калий, кальций, хлор (непрямой ионоселективный метод)
 - определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (иммуноферментный анализ с использованием циклического цитруллинового пептида 2 поколения, IgG).

2.3.2. Инструментальные методы исследования

Спирометрия проводилась с использованием спирографа «Валента» (Россия), позволяющий регистрировать спирограмму, пневмотахограмму и кривые поток-объем. С помощью спирографа проводились базовые функциональные пробы, бронхолитическая и холодовая пробы.

Электрокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике в 12 отведениях на аппарате «Миокард-12» (Россия).

Эхокардиографическое исследование, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек выполняли одним исследователем на ультразвуковом аппарате «Esaote MyLab Twice» (Италия) в В-режиме, М-режиме, ТЕI (тканевая гармоника), PW/НPRF (спектральный доплер/ВЧ импульсный доплер), CFM (цветной доплер), дуплексном и триплексном режимах по стандартной методике.

Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции проводилась на аппарате «Siemens AXIOM Iconos R100» по стандартным методикам.

При рентгенографии суставов оцениваются: очертания кортикального слоя, контуры суставной щели, суставные концы соединяющихся костей – их размеры, костная строение, форма и соотношение, состояние мягких околоуставных тканей.

Для описания рентгенологических проявлений ревматоидного артрита использовалась классификация по Steinbrocker.

1 стадия соответствует начальным рентгенологическим проявлениям ревматоидного артрита: периартикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей и околоуставной остеопороз.

2А стадия характеризуется появлением кистовидных просветлений костной ткани и сужением суставных щелей в одном или многих суставах одновременно.

2Б стадия соответствует обнаружению первой эрозии в типичном для РА суставе.

3 стадия характеризуется выявлением множественных эрозий (более 5) в типичных суставах.

4 стадия характеризуется появлением частичного или полного костного анкилоза межзапястного или одного из запястно-пястных суставов (кроме 1-го запястно-пястного сустава).

Гастродуоденофиброскопия проводилась с помощью аппарата фирмы

«Olimpus» (Япония) по стандартной методике, во время которой оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК, проводилась прицельная биопсия пораженных участков.

Колонофиброскопия проводилась с использованием аппарата «Pentax AC 38FV2» (Япония), рабочая длина вводимой трубки порядка 1500 мм и угол поля зрения в 120 градусов позволяет провести полноценный осмотр слизистой толстой кишки вплоть до слепой кишки. Данный аппарат обеспечивает хорошие возможности для аспирации и биопсии, что позволяет произвести качественную диагностику ВЗК.

Рекомендуемым стандартом биопсии для ЖК является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки [47].

Критерии диагностики БК при проведении эндоскопических методов: региональный характер поражения слизистой оболочки кишки, афты, линейные язвы, симптом «булыжной мостовой» (продольные и поперечные язвы с участками отека и гиперемии слизистой оболочки), иногда – стриктуры и устья свищей.

Морфологические признаки БК:

- Глубокий, щелевидный характер язв, распространяющихся вплоть до мышечного слоя;
- Саркоидные гранулемы (очаги эпителиоидных гистиоцитов без явлений некроза и гигантских клеток Пирогова-Лангханса);
- Дискретная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- Воспалительный инфильтрат с лимфоидной гиперплазией на всю толщу кишечной стенки;
- Терминальный илеит с явлениями хронического воспаления, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт;
- При исследовании резецированного участка кишки чередование пораженных и здоровых участков кишки.

Эндоскопические критерии диагностики ЯК: непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления.

Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений.

К микроскопическим признакам ЯК относятся: деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно максимальна в прямой кишке.

Компьютерная томография с контрастированием кишечника проводилась с использованием аппарата Discovery NM/CT 670 (Израиль), данный томограф позволяет проводить съемку на 16/32-х срезах, что обеспечивает визуализацию свищей, инфильтратов или абсцессов.

2.3.3. Специальные методы. Цитохимические исследования. Определение активности окислительно-восстановительных ферментов: СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ

Цитохимический анализ основан на определении активности фермента в целой клеточной популяции. При различных заболеваниях возможно наблюдать изменение структуры клеточной популяции с преобладанием высоко- или низкоактивных клеток. Цитохимические исследования относительно несложны, дают возможность исследовать различные виды функциональной активности клеток.

В нейтрофилах и моноцитах исследовали метаболическую группу ферментов:

Активность окислительно-восстановительных ферментов:

- сукцинатдегидрогеназа;
- лактатдегидрогеназа;
- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

Дегидрогеназы катализируют процессы биологического окисления в различных клетках и тканях. При этом происходит донация водорода от одного окисляемого субстрата к другому акцептору водорода. Цитохимический метод позволяет обнаружить наличие этих ферментов внутри клетки вследствие экспозиции клеток с соответствующим субстратом, на который дегидрогеназы действуют в присутствии тетразолиевых соединений, способных акцептировать водород с образованием нерастворимых окрашенных соединений.

Для определения дегидрогеназной активности использовался метод Р.П. Нарциссова (1970). Этот метод первоначально был разработан для изучения лимфоцитов с применением тетразолия фиолетового, для изучения нейтрофилов мы использовали модификацию метода с применением нитросинего тетразолия 4-Nitroblautetrazoliumchlorid (Nitro BT) фирмы «Serva» (Германия). Работы, выполненные с применением Nitro BT и посвященные изучению нейтрофилов немногочисленны. Суть метода заключалась в следующем. В пробирку с 1 мл гепарина и добавлением 0,9% раствора натрия хлорида (10 Ед в 1 мл) помещались 5 мл крови пациента. Нейтрофилы подсчитывали в мазках, изготовленных из этой крови.

Выделение моноцитов проводилось по методу И.С. Фрейдлин (1978). Оставшийся объем крови в течение 1 часа помещался в термостат при температуре 37⁰С. Забор надосадочной жидкости, полученной через указанный отрезок времени, осуществлялся пастеровской пипеткой на 3 мл градиента фиколл-пак (фирма «Pharmacia», Швеция), затем надосадочная жидкость помещалась в центрифугу на 20 минут при 1500 об/мин. Таким образом, на градиенте плотности получалось белое кольцо из мононуклеаров, из которых впоследствии изготавливался соответствующий мазок. После высыхания и фиксации мазков ацетон-трилоном в течение 30 секунд на них наслаивали инкубационную среду, содержащую 10 мл 0,1 М фосфатного буфера рН 7,2-7,4, 10 мг нитросинего тетразолия, 10 мг трило-

на В, соответствующий субстрат (54 мг сукцината; 0,4 мл 1 М раствора лактата; 20 мл раствора Г-6-ФДГ), НАД и ФМС по 3 кристалла.

После такой подготовки мазки помещались в инкубатор в открытом виде на три часа при температуре 37°C, затем промывались дистиллированной водой и высушивались. Ядра с помощью 0,1% раствора сафранина окрашивались в течение 30 секунд.

Подсчет продукта реакции, который представлял из себя темно-синие гранулы, выпавшие в цитоплазме производился в световом микроскопе при иммерсионном увеличении полуколичественным методом Karlow (1955). Суть метода заключается в следующем.

Все клетки разделяются по группам, принадлежность к той или иной группе определяется количеством темно-синих гранул, т.е. цитохимически активного вещества, обнаруженного в цитоплазме, или интенсивностью окраски. Клетки, не имевшие в своей цитоплазме гранул, относились к нулевой группе. Если в цитоплазме клеток находились единичные гранулы или площадь окраски занимала не более 25% цитоплазмы, такие клетки относились к первой группе и назывались клетками низкой степени активности (степень «а»). Клетки второй группы или средней степени активности (степень «б») имели гранулы, занимавшие не менее 30-70% цитоплазмы. Если почти весь объем цитоплазмы – 70-100%, был занят гранулами, такие клетки относились к третьей группе или высокой степени активности (степень «в»). Затем осуществлялся подсчет 100 нейтрофилов или моноцитов (в зависимости от типа мазка) для определения среднего цитохимического показателя (СЦП). Для подсчета использовалась формула: $СЦП = a + 2б + 3в$ усл. ед., в которой количество клеток каждой степени умножалось на номер степени.

2.3.4. Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Statistika 8,0 (Statsoft) и SAS JMP 11.

Нормальность распределения признаков в группах определялась с помощью метода Шапиро-Уилка. Нами использовались непараметрические методы описания (Me [LQ; UQ]), сравнения (тест Манна-Уитни, Вилкоксона), установления связи (тест Спирмана), поскольку признаки в большинстве случаев имели отличное от нормального распределение. Для разработки алгоритма использовался метод «дерево классификаций». Для оценки качества построенного «дерева классификаций» применялся ROC-анализ. Коэффициент корреляции Спирмена применялся для оценки интенсивности корреляционной зависимости между признаками.

Для определения достоверности распределения признаков в группах применялся критерий хи-квадрат (χ^2). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

2.4 Клиническая характеристика обследованных пациентов

На базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахань (ГБУЗ АО «АМОКБ») было проведено обследование 99 больных с ревматоидным артритом и 69 больных с воспалительными заболеваниями кишечника за период с 2014 по 2016 гг. среди пациентов ревматологического и гастроэнтерологического отделений соответственно.

Исследование было одобрено этическим комитетом АГМА № 5 от 20.05.2014 г.

Критерии включения в исследование: установленные диагнозы «язвенный колит», «болезнь Крона» и «ревматоидный артрит», возрастной диапазон от 20 до 65 лет.

Критерии исключения из исследования: обострение хронических воспалительных заболеваний или острые воспалительные заболевания, острые вирусные или бактериальные инфекции, онкологические, гематологические заболевания, тяжелые почечная и печеночная недостаточности, сахарный диабет, возраст моложе 20 лет и старше 65 лет.

2.4.1 Клиническая характеристика пациентов группы 1

Все больные группы 1 были разделены на 2 подгруппы в зависимости от диагноза на момент исследования:

1 подгруппа – пациенты с ЯК (49 человек),

2 подгруппа – пациенты с БК (20 человек).

Критерии включения в подгруппу исследования пациентов с ЯК:

- наличие ЯК в анамнезе;
- верифицированный по данным истории болезни.

Критерии включения в подгруппу исследования пациентов с болезнью Крона:

- наличие БК в анамнезе;
- верифицированный БК, который подтверждался наличием специфических изменений слизистой оболочки подвздошной кишки, а также результатами биопсии слизистой участка поражения с выявлением характерной лимфоплазматической инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки или саркоидных гранул, а также характерной клинической картиной и лабораторными данными.

В таблице 4 представлено распределение больных основной группы по нозологическим формам, полу и возрасту на момент исследования.

Из таблицы 4 видно, что общее количество мужчин среди пациентов с ВЗК составило 30 человек (43,5%), женщин – 39 человек (56,5%).

Таблица 4 – Распределение больных основной группы по нозологическим формам, полу и возрасту на момент исследования

Диагноз	Мужчины		Женщины		Всего	
	n (%)	возраст	n (%)	возраст	n (%)	Возраст
ЯК	22 (31,9)	43,2 [30; 62]	27 (39,1)	45,5 [35; 53]	49 (71,0)	44,4 [32; 56]
БК	8 (11,6)	35,5 [24; 47]	12 (17,4)	41,9 [27; 57]	20 (29,0)	40,4 [27; 49]
Всего	30 (43,5)	43,3 [30; 62]	39 (56,5)	44,1 [31; 54]	69 (100)	43,8 [31; 56]

Среди пациентов с ЯК средний возраст у мужчин составил 43,2 лет, у женщин – 45,5 года, среди пациентов с БК – 35,5 лет и 41,9 лет соответственно. Мужчины среди пациентов с ЯК представлены 31,9%, женщины – 39,1%, а среди пациентов с БК мужчин было 11,6%, женщин – 17,4% от общего числа пациентов с ВЗК. Небольшое количество пациентов с болезнью Крона обусловлено редкостью данной патологии в Астраханской области.

В таблицах 5 и 6 распределение пациентов с ВЗК по стажу заболевания.

Таблица 5 – Стаж воспалительных заболеваний кишечника у мужчин (n= 30 человек)

Возраст (лет)	<5 лет		5-10 лет		>10 лет		Всего	
	N	%	n	%	n	%	n	%
20-30	5	16,7	4	13,3	0	0	9	30,0
31-40	3	10,0	4	13,3	0	0	7	23,3
41-50	0	0	0	0	3	10,0	3	10,0
51-60	4	13,3	0	0	1	3,3	5	16,7
61-65	1	3,3	3	10,0	2	6,7	6	20,0
Всего	13	43,4	11	36,6	6	20,0	30	100

Среди мужчин с ВЗК стаж менее 5 лет имели 43,4%, из них в возрасте от 20 до 30 лет – 16,7% и в возрасте от 51 до 60 лет – 13,3% пациентов.

Мужчины со стажем заболевания от 5 до 10 лет (36,6%) с одинаковой частотой (13,3%) были представлены возрастной категорией 20-30 и 31-40 лет.

Более 10 лет стажа заболевания имели 20,0% мужчин, половина из них (10,0%) находились в возрастной категории от 41 до 50 лет.

Таким образом, большая часть мужчин с ВЗК (43,4%) – это мужчины со стажем ВЗК менее 5 лет в возрасте 20-30 лет (16,7%) и 51-60 лет (13,3%).

Анализ таблицы 6 показал, что среди женщин, больных ВЗК, наибольшее количество (по 38,4% от общего числа) составили пациенты, имевшие стаж ВЗК <5 лет и от 5-10 лет. В категории «стаж менее 5 лет» большинство составили женщины в возрасте 20-30 лет (17,9%); в возрасте 31-40 и 41-50 лет распределение женщин было одинаковым – по 7,7%, в возрасте 51-60 лет – 5,1%.

В возрастной группе от 5-10 лет распределение женщин было следующим: 31-40 лет – 15,4%, 41-50 лет – 10,2%, 20-30 лет и 61-65 лет – по 5,1% и наимень-

шее количество в возрастном отрезке 51-60 лет – 2,6%.

Таблица 6 – Стаж воспалительных заболеваний кишечника у женщин (n=39 человек)

Возраст (лет)	<5 лет		5-10 лет		>10 лет		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-30	7	17,9	2	5,1	0	0	9	23,2
31-40	3	7,7	6	15,4	1	2,6	10	25,6
41-50	3	7,7	4	10,2	3	7,7	10	25,6
51-60	2	5,1	1	2,6	3	7,7	6	15,4
61-65	0	0	2	5,1	2	5,1	4	10,2
Всего	15	38,4	15	38,4	9	23,2	39	100

Наименьший процент женщин (23,2%) имели стаж заболевания более 10 лет. Из них возрастные группы 41-50 и 51-60 лет составили большинство – 7,7%, а в возрасте 61-65 лет было 5,1% женщин.

Сравнительный анализ стажа заболевания у мужчин и женщин с ВЗК на момент исследования показал, что стаж ВЗК<5 лет имеют большинство пациентов, как среди мужчин, так и среди женщин, в возрастном диапазоне 20-30 лет – 16,7% мужчин и 17,9% женщин. На втором месте по распространенности категория от 5-10 лет и возрастной диапазон от 20-30 и 31-40 лет у мужчин (по 13,3%) и 31-40 лет у женщин (15,4%).

В таблице 7 представлены данные о распределении пациентов с ВЗК по локализации процесса в ЖКТ.

Таблица 7 – Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по локализации процесса

Локализация	ЯК		Болезнь Крона		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Терминальный илеит	0	0	11	15,9	11	15,9
Илеоколит	0	0	9	13,1	9	13,1
Тотальный колит	10	14,5	0	0	10	14,5
Левосторонний колит	39	56,5	0	0	39	56,5
Всего	49	71,0	20	29,0	69	100

Из анализа данных таблицы видно, что 56,5% – абсолютное большинство пациентов с ЯК имеют локализацию воспалительного процесса в левых отделах

толстого кишечника, дальнейшее распределение выглядит следующим образом: 14,5% имели в диагнозе тотальный колит, пациентов с проктитом и поражением верхних отделов пищеварительного тракта не было. Среди пациентов с болезнью Крона чаще всего обнаруживался терминальный илеит – 15,9%, илеоколит был выставлен у 13,1%.

В таблице 8 представлено распределение пациентов с БК по тяжести атаки заболевания.

Таблица 8 – Индекс Беста у пациентов с болезнью Крона

Индекс Беста/ тяжесть атаки (баллы)	Болезнь Крона	
	n	%
<150 /ремиссия	-	-
150-300/легкая	11	55,0
301-450/ среднетяжелая	9	45,0
>450/тяжелая	-	-
Всего	20	100

Из таблицы видно, что у 11 пациентов (55,0%) тяжесть атаки БК определена, как легкая (индекс Беста в диапазоне 150-300 баллов), у 9 пациентов (45,0%) выставлена среднетяжелая атака с индексом Беста в пределах 301-450 баллов. Пациентов в ремиссии и с атакой, признанной тяжелой, не было вовсе.

При анализе данных таблицы 9, в котором рассматривается распределение пациентов с ВЗК по характеру течения заболевания, мы видим, что у 63,8% пациентов с ЯК течение заболевания было расценено как хроническое рецидивирующее. 4,3% и 2,9% пациентов имели соответственно хроническое непрерывное и острое течение ЯК.

Таблица 9 – Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по характеру течения заболевания

Характер течения заболевания	ЯК		Болезнь Крона		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Острое	2	2,9	0	0	2	2,9
Хроническое рецидивирующее	44	63,8	20	29,0	64	92,8
Хроническое непрерывное	3	4,3	0	0	3	4,3
Всего	49	71,0	20	29,0	69	100

У всех 20 пациентов с БК диагностировано хроническое рецидивирующее течение – 29,0% от всех пациентов с ВЗК.

Далее мы проанализировали распределение по степени тяжести атаки ЯК с зависимости от пола.

Таблица 10 – Распределение пациентов с язвенным колитом по степени тяжести атаки

Пол	Легкая		Средне-тяжелая		Тяжелая		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Женщины	4	8,2	18	36,7	4	8,2	26	53,1
Мужчины	6	12,2	11	22,4	6	12,2	23	46,9
Всего	10	20,4	29	59,2	10	20,4	49	100

Среди женщин с ЯК у 36,7%, а среди мужчин у 22,4% тяжесть атаки заболевания была определена как средне-тяжелая. Легкая и тяжелая степень тяжести атаки наблюдалась у 12,2% мужчин и у 8,2% женщин.

Таким образом, у 59,2% пациентов с ЯК диагностирована средняя степень тяжести атаки заболевания, легкая и тяжелая – по 20,4% пациентов соответственно.

Распределение пациентов с ВЗК в зависимости от типа базисной терапии отражено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по применяемым препаратам

Препараты	ЯК		БК		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Препараты 5-аминосалициловой кислоты	23	33,3	14	20,3	37	53,6
Азатиоприн	0	0	6	8,7	6	8,7
5-АСК+ГКС	3	4,4	0	0	3	4,4
Без базисной терапии	23	33,3	0	0	23	33,3
Всего	49	71,0	20	29,0	69	100

На терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты находились 33,3% пациентов с ЯК. Комбинированную терапию 5-АСК+ГКС получали 4,4% пациен-

тов с ЯК. Базисную терапию не получали 33,3% пациентов с ЯК. Все пациенты с БК получали на момент исследования базисную терапию: 14 пациентов (20,3% от всех пациентов с ВЗК) находились на терапии препаратами 5-АСК, 6 пациентов (8,7%) находились на терапии азатиоприном.

Таким образом, большинство (66,7%) пациентов с ВЗК вошли в исследование, уже получая базисную терапию, а 33,3% не получали таковую терапию.

2.4.2 Клиническая характеристика пациентов группы 2

Группа 2 представлена пациентами с РА в количестве 99 человек. Мы разделили их на 2 подгруппы: 32 «первичных» пациента и 67 пациентов на «базисной терапии». Пациенты подверглись исследованию дважды: до и после курса лечения (через 2 недели), поскольку на момент исследования пациенты были госпитализированы в ревматологическое отделение.

В таблице 12 представлено распределение пациентов, получавших базисную противовоспалительную терапию, по клинико-иммунологической форме, полу и возрасту.

При анализе данных таблицы видно, что преобладающее большинство пациентов с РА представлено женщинами – 82,1%, тогда как на долю мужчин приходится всего лишь 17,9%, что связано с большей распространенностью данного заболевания среди женского населения в мировой популяции.

Таблица 12 – Распределение больных ревматоидным артритом, находящихся на «базисной терапии», по клинико-иммунологической форме, полу и возрасту на момент исследования

Диагноз	Мужчины		Женщины		Всего	
	n (%)	возраст	n (%)	возраст	n (%)	возраст
Серопозитивный РА	6 (8,95)	54,8 [52; 62]	36 (53,7)	53,6 [46; 59]	42 (62,7)	53,8 [47; 59]
Серонегативный РА	6 (8,95)	44,5 [37; 52]	19 (28,35)	51,4 [39; 59]	25 (37,3)	49,7 [39; 58]
Всего	12 (17,9)	49,6 [46; 52,5]	55 (82,1)	52,9 [46; 59]	67 (100)	52,3 [46; 59]

Было выявлено, что средний возраст мужчин с РА 49,6 лет (с серопозитивным РА – 54,8 лет, с серонегативным РА – 44,5 лет), женщин – 52,9 лет (с серопозитивным ревматоидным артритом – 53,6 лет, с серонегативным ревматоидным артритом – 51,4 лет). Процентное соотношение пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом 62,7% и 37,3% соответственно.

В таблице 13 представлены данные по распределению пациентов с ревматоидным артритом, не получавшим специфическую терапию на момент госпитализации.

Большинство представлено пациентами женского пола – 75%, в то время, как на долю мужчин приходится только 25% от всей анализируемой группы.

Таблица 13 – Распределение «первичных пациентов» с ревматоидным артритом по клинко-иммунологической форме, полу и возрасту на момент исследования

Диагноз	Мужчины		Женщины		Всего	
	n (%)	возраст	n (%)	возраст	n (%)	возраст
Серопозитивный РА	4 (12,5)	54,75 [47,5; 62]	16 (50)	49,4 [40; 58]	20 (62,5)	50,45 [43; 59]
Серонегативный РА	4 (12,5)	53,5 [39,5; 67,5]	8 (25)	61,9 [56; 67]	12 (37,5)	59,1 [53; 67,5]
Всего	8 (25)	54,1 [47,5; 65,5]	24 (75)	53,5 [48; 65]	32 (100)	53,7 [48; 65]

Анализируя данные таблицы 13, мы видим, что средний возраст мужчин составляет 54,1 лет (с серопозитивным РА – 54,75 лет, с серонегативным РА – 53,5 лет). Средний возраст женщин 53,5 лет (распределение среди пациентов с серопозитивным и серонегативным РА – 49,4 лет и 61,9 лет соответственно). Пациенты с серопозитивным РА составили большинство – 62,5%, с серонегативным РА – 37,5%.

В таблице 14 и 15 проанализирован стаж заболевания у всех пациентов с серопозитивным и серонегативным РА.

Таблица 14 – Стаж заболевания среди пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом (n=62 человека)

Возраст (лет)	<5 лет		5-10 лет		>10 лет		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-30	0	0	1	1,6	0	0	1	1,6
31-40	0	0	1	1,6	5	8,1	6	9,7
41-50	4	6,5	4	6,5	7	11,3	15	24,2
51-60	0	0	10	16,1	18	29,0	28	45,2
61-65	2	3,2	7	11,3	3	4,8	12	19,3
Всего	6	9,7	23	37,1	33	53,2	62	100

Из данных таблицы 14 следует вывод, что большинство пациентов с серопозитивным РА имеют стаж заболевания более 10 лет (53,2%). Из них большинство пациентов находились в возрастных группах от 41 до 50 и от 51 до 60 – 11,3% и 29,0% соответственно. Наименьшее количество пациентов со стажем заболевания более 10 лет находилось в возрастном диапазоне 61-65 лет (4,8%). 23 пациента имели стаж заболевания от 5-10 лет (37,1%) и менее 5 лет стажа – 6 человек (9,7%). Распределение пациентов по возрасту в пределах вышеозначенных групп следующее. Так, наибольшее количество пациентов с серопозитивным РА, имеющих стаж от 5 до 10 лет, оказалось в возрастном диапазоне 51-60 лет (16,1%), со стажем менее 5 лет – 41-50 лет (6,5%). Наименьшее количество пациентов находилось в возрастных группах от 20-30 и 31-40: со стажем от 5 до 10 лет – это 1,6%.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с серопозитивным РА – пожилые люди со стажем заболевания более 10 лет.

Таблица 15 – Стаж заболевания среди пациентов с серонегативным РА (n=37 человек)

Возраст (лет)	<5 лет		5-10 лет		>10 лет		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-30	0	0	2	5,4	1	2,7	3	8,1
31-40	0	0	3	8,1	2	5,4	5	13,5
41-50	1	2,7	0	0	3	8,1	4	10,8
51-60	3	8,1	8	21,6	3	8,1	14	37,8
61-65	7	18,9	2	5,4	2	5,4	11	29,8
Всего	11	29,7	15	40,5	11	29,7	37	100

Из анализа данных таблицы 15 следует, что самую многочисленную группу составили пациенты, имеющие стаж заболевания от 5 до 10 лет – 40,5%, в двух других группах распределение одинаково – по 29,7%. Распределение пациентов по возрастным группам среди них выглядит следующим образом. Стаж менее 5 лет имели 18,9% пациентов 61-65 лет, наименьшее количество пациентов представлено в возрастной категории от 41 до 50 лет и от 50 до 60 лет – 2,7 и 8,1% соответственно. В группе 20-30 и 31-40 лет ни одного представителя. В группе со стажем более 10 лет по 8,1% пациентов находились в возрасте от 41 до 50 лет и от 51-60 лет, чуть меньше, по 5,4% в возрастных группах 31-40 и 61-65 лет, наименьшую группу составили пациенты в возрасте от 20 до 30 лет – 2,7%. Стаж от 5 до 10 лет имели 15 пациентов, большинство из них пожилые пациенты в возрасте от 51-60 лет – 21,6%, в возрастной группе от 31 до 40 лет – 8,1%, по 5,4% пациентов распределились в возрастных категориях от 20 до 30 лет и от 61 до 65 лет.

В таблицах 16, 17, 18, 19 представлено распределение пациентов с серопозитивным и серонегативным РА, находящихся на базисной противовоспалительной терапии и без таковой, по клинической и рентгенологической стадиям.

Таблица 16 – Распределение пациентов с ревматоидным артритом, получающих базисную противовоспалительную терапию, по клинической стадии заболевания (n= 67 человек)

Диагноз	Развернутая стадия		Поздняя стадия		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Серо+ РА	17	25,4	25	37,3	42	62,7
Серо- РА	12	17,9	13	19,4	25	37,3
Всего	29	43,3	38	56,7	67	100

В данной таблице мы видим, что у 56,7% пациентов с РА диагностирована поздняя стадия заболевания, у 43,3% – развернутая стадия, ранняя стадия не была диагностирована ни у одного больного. У пациентов с серопозитивным РА поздняя стадия выставлена в 37,3% случаев, развернутая стадия – у 25,4%. У пациентов с серонегативным РА 19,4% пациентов имели позднюю стадию и 17,9% – развернутую стадию.

Таблица 17 – Распределение «первичных пациентов» с ревматоидным артритом по клинической стадии заболевания (n= 32 человек)

Диагноз	Ранняя стадия		Развернутая стадия		Поздняя стадия		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Серо+ РА	2	6,3	5	15,6	13	40,6	20	62,5
Серо- РА	5	15,6	4	12,5	3	9,37	12	37,5
Всего	7	21,9	9	28,1	16	50	32	100

При анализе данных таблицы 17 видно, что 50% пациентов имеют позднюю стадию заболевания, 28,1% – развернутую стадию и у 21,9% пациентов диагностирована ранняя стадия. У пациентов с серопозитивным РА в подавляющем большинстве диагностирована поздняя стадия – 40,6%, тогда как у пациентов с серонегативным РА чаще диагностировали раннюю и развернутую стадии (15,6% и 12,5% соответственно).

Таблица 18 – Распределение пациентов с ревматоидным артритом, находящихся на базисной противовоспалительной терапии, по рентгенологической стадии

Диагноз	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Серо+ РА	1	1,5	7	10,4	18	26,9	16	23,9	42	62,7
Серо- РА	1	1,5	9	13,4	9	13,4	6	8,95	25	37,3
Всего	2	3	16	23,9	27	40,3	22	32,8	67	100

При анализе данных таблицы мы пришли к выводу, среди пациентов с серопозитивным РА III стадия диагностировалась чаще всего (26,9%), в то время как среди пациентов с серонегативным РА II и III стадия (по 13,4% соответственно).

Таблица 19 – Распределение «первичных пациентов» с ревматоидным артритом по рентгенологической стадии

Диагноз	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Серо+ РА	2	6,3	3	9,4	8	25	7	21,9	20	62,5
Серо- РА	3	9,4	5	15,6	3	9,4	1	3,1	12	37,5
Всего	5	15,6	8	25	11	34,4	8	25	32	100

Анализируя данные таблицы 19, мы видим, что среди пациентов с серопозитивным РА III стадия диагностировалась чаще всего (25%), а среди пациентов с серонегативным ревматоидным артритом чаще всего встречалась II стадия (15,6%).

В таблицах 20, 21, 22, 23 проводится анализ активности заболевания и функционального класса у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, получающих терапию базисными противовоспалительными препаратами на момент проведения нашего исследования.

Таблица 20 – Распределение пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, находящихся на терапии базисными противовоспалительными препаратами, по активности заболевания (DAS-28)

Активность заболевания	DAS-28	Серо+ РА		Серо- РА		Всего	
		n	%	n	%	n	%
1 ст.	<3,2	0	0	2	2,9	2	3
2 ст.	3,2-5,1	10	14,9	8	11,9	18	26,9
3 ст.	>5,1	32	47,8	15	22,4	47	70,1
Всего		42	62,7	25	37,3	67	100

Из таблицы 20 мы видим, что как у пациентов с серопозитивным (47,8%), так и у пациентов с серонегативным РА (22,4%) чаще всего активность расценивалась, как высокая (индекс DAS 28 >5,1). Средняя степень активности была установлена у 14,9% больных с серопозитивным РА и у 11,9% с серонегативным РА (индекс DAS 28 3,2-5,1). Среди пациентов с серопозитивным РА пациентов с 1 степенью активности не было ни одного представителя, а среди пациентов с серонегативным РА 1 степень диагностировалась всего у 2,9%.

Таблица 21 – Распределение «первичных пациентов» с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом по активности заболевания (DAS-28)

Активность заболевания	DAS- 28	Серо+ РА		Серо- РА		Всего	
		n	%	n	%	n	%
2 ст.	3,2-5,1	0	0	1	3,1	1	3,1
3 ст.	>5,1	20	62,5	11	34,4	31	96,9
Всего		20	62,5	12	37,5	32	100

Анализируя данные таблицы 21, видно, что у 62,5% пациентов с серопозитивным и у 37,5% пациентов с серонегативным ревматоидным артритом диагностирована высокая степень активности заболевания. Вторая степень активности определена только у пациентов с серонегативным ревматоидным артритом – у 3,1%. Первая степень активности не выявлена ни у одного пациента.

Таблица 22 – Распределение пациентов с ревматоидным артритом, находящихся на базисной терапии, по функциональному классу заболевания

Диагноз	ФК II		ФК III		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Серо+ РА	5	7,5	37	55,2	42	62,7
Серо- РА	11	16,4	14	20,9	25	37,3
Всего	16	23,9	51	76,1	67	100

Из таблицы 22 мы видим, что у 76,1% пациентов был выставлен ФК III: у 55,2% пациентов с серопозитивным и у 20,9% с серонегативным вариантами РА. У 23,9% пациентов с РА был определен ФК II (16,4% – с серонегативным и 7,5% – с серопозитивным РА). ФК I и ФК IV не выставлен ни у одного больного.

Таблица 23 – Распределение «первичных пациентов» с ревматоидным артритом по функциональному классу заболевания

Диагноз	ФК II		ФК III		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Серо+ РА	5	15,6	15	46,9	20	62,5
Серо- РА	6	18,75	6	18,75	12	37,5
Всего	11	34,4	21	65,6	32	100

При анализе данных таблицы 23 выявлено, что у данной группы пациентов аналогичную с группой пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, тенденцию: у 65,6% пациентов был диагностирован третий функциональный класс, у 34,4 % пациентов – второй. ФК I и ФК IV не выставлен ни у одного пациента. У 46,9% пациентов с серопозитивным РА преобладал ФК III, в то время как среди пациентов с серонегативным РА одинаково часто выставлялся ФК II и ФК III- в 18,75% случаев.

В таблице 24 проанализирована частота встречаемости системных проявлений среди пациентов с РА.

Чаще всего у пациентов с РА встречаются сочетания двух и более системных проявлений: 32,8% у пациентов с серопозитивным РА и 8,9% у пациентов с серонегативным РА, что составляет 41,8% от общего количества системных проявлений.

Таблица 24 – Частота встречаемости системных проявлений у пациентов с ревматоидным артритом на «базисной терапии»

Системные проявления	Серо+РА		Серо-РА		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Анемия	6	8,9	5	7,5	11	16,4
Тромбоцитоз	4	5,9	1	1,5	5	7,5
Ревматоидные узлы	3	4,5	2	3	5	7,5
Васкулит	0	0	1	1,5	1	1,5
Сочетание 2-х и более системных проявлений	22	32,8	6	8,9	28	41,8
Без системных проявлений	9	13,4	8	11,9	17	25,4
Всего	44	65,7	23	34,3	67	100

Анемия, как системное проявление РА, встречалась в 16,4% случаев. Тромбоцитоз в «чистом виде» выявлен в 7,5% случаев. Ревматоидные узлы выявлены у 4,5% пациентов с серопозитивным РА и у 3% пациентов с серонегативным РА, что составляет 7,5% от общего количества системных проявлений. Васкулит, как единственное системное проявление РА, диагностирован только у 1 пациента с серонегативным РА. Не имели системных проявлений 25,4 % пациентов с РА.

Таблица 25 – Частота встречаемости системных проявлений у «первичных пациентов» с ревматоидным артритом

Системные проявления	Серо+ РА		Серо- РА		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Анемия	3	9,4	2	6,3	5	15,6
Ревматоидные узлы	1	3,1	0	0	1	3,1
Сочетание 2-х и более системных проявлений	15	46,9	6	18,8	21	65,6
Без системных проявлений	2	6,3	3	9,4	5	15,6
Всего	21	65,6	11	34,4	32	100

Как видно из таблицы 25, чаще всего у пациентов с РА отмечалось сочетание тех или иных системных проявлений – в 65,6% случаев (у пациентов с серопозитивным РА в 46,9% случаев и в 18,8% случаев – у пациентов с серонегативным РА). Не имели системных проявлений 15,6% пациентов, у такого же процента пациентов отмечалась только анемия. Всего у 3,1% пациентов обнаруживались ревматоидные узелки.

В таблице 26 проведен анализ частоты использования базисной терапии у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА.

Таблица 26 – Распределение пациентов с ревматоидным артритом по применяемой базисной терапии

Препараты	Серо+ РА		Серо- РА		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Метотрексат	23	23,2	8	8,1	31	31,3
Лефлюнамид	11	11,1	10	10,1	21	21,2
Сульфосалазин	4	4,0	7	7,1	11	11,1
ГИБП	4	4,0	0	0	4	4,0
Без базисной терапии	20	20,2	12	12,1	32	32,3
Всего	62	62,6	37	37,4	99	100

Пациентов с РА, не получавших БПВП на момент начала исследования, 32,3% (20,2% пациентов с серопозитивным РА и 12,1% – с серонегативным РА). Самым распространенным среди назначенных БПВП стал метотрексат – 31,3% пациентов. Метотрексат использовался как базисный препарат, у 23,2% пациентов с серопозитивным РА и у 8,1% пациентов с серонегативным РА. На 2 месте по использованию базисных препаратов среди пациентов с РА лефлюнамид – 21,2% пациентов от всех с РА, среди которых 11,1% больных с серопозитивным и 10,1% больных с серонегативным РА. Сульфосалазин в качестве базисного препарата принимался 11,1 % пациентов: у 4% пациентов с серопозитивным и у 7,1% пациентов с серонегативным РА.

ГИБП (генно-инженерные биологические препараты), а именно ритуксимаб и инфликсимаб, использованы в лечении у 4% пациентов с серопозитивным РА.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

3.1 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Было обследовано 69 пациентов с ВЗК: 49 человек с язвенным колитом и 20 человек с болезнью Крона. У всех пациентов был произведен забор крови на общий анализ, биохимический анализ, определена активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов дважды: до стационарного лечения и после.

Пациенты с ЯК были разделены на тех, кто уже получал базисную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию (условно обозначим их термином «пациенты на базисной терапии») – 26 человек, и тех, кто не получал подобные препараты к моменту госпитализации («первичные пациенты») – 23 человека. Все пациенты с БК уже получали базисную терапию на момент госпитализации.

3.1.1 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с язвенным колитом в зависимости от пола, возраста и локализации воспалительного процесса

В таблицах 27, 28, 29, 30 представлена активность ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в зависимости от пола и возраста как среди пациентов с язвенным колитом, получавших базисную терапию, так и среди «первичных пациентов».

Таблица 27 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от пола у пациентов язвенным колитом на «базисной терапии»

Пол	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Женщины (n=16)	106,0 [102,0; 108,5]	115,0 [110,0; 117,5]	150,0 [146,0; 152,5]	74,5 [69,5; 77,5]	56,0 [49,0; 57,0]	66,0 [60,5; 68,5]
Мужчины (n=10)	104,0 [101,0; 107,0]	112,5 [110,0; 113,0]	147,5 [146,0; 151,0]	70,0 [68,0; 75,0]	50,0 [48,0; 54,0]	61,0 [59,0; 66,0]
p	0,33	0,12	0,42	0,07	0,06	0,24

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

Таблица 28 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от пола у «первичных пациентов» с язвенным колитом

Пол	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Женщины (n=11)	113,0 [107,0; 115,0]	121,0 [115,0; 123,0]	157,0 [151,0; 160,0]	82,0 [76,0; 84,0]	62,0 [56,0; 63,0]	73,0 [65,0; 75,0]
Мужчины (n=12)	111,0 [108,0; 115,0]	117,5 [116,0; 123,5]	154,5 [152,5; 159,0]	78,0 [75,5; 83,0]	57,5 [55,0; 63,5]	69,0 [67,0; 74,0]
p	0,97	0,92	0,88	0,73	0,65	0,99

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

Таблица 29 – Активность окислительно-восстановительных ферментов у «первичных пациентов» с язвенным колитом

Ферменты		Возраст		
		20-35 (n=8)	36-50 (n=5)	51-65 (n=10)
Нейтрофилы	СДГ	114,0 [108,5; 115,5]	109,0 [107,0; 114,0]	111,0 [106,0; 115,0]
	ЛДГ	122,0 [116,5; 123,5]	119,0 [116,0; 122,0]	118,0 [114,0; 123,0]
	Г-6-ФДГ	158,0 [151,5; 159,0]	154,0 [153,0; 157,0]	154,5 [152,0; 159,0]
Моноциты	СДГ	83,0 [76,0; 84,5]	77,0 [74,0; 82,0]	78,5 [75,0; 83,0]
	ЛДГ	62,5 [56,0; 65,0]	58,0 [54,0; 63,0]	58,0 [56,0; 62,0]
	Г-6-ФДГ	71,5 [67,5; 75,0]	69,0 [67,0; 73,0]	68,0 [65,0; 74,0]

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между возрастными категориями.

Таблица 30 – Активность окислительно-восстановительных ферментов у пациентов с язвенным колитом на «базисной терапии»

Ферменты		Возраст		
		20-35 (n=9)	36-50 (n=10)	51-65 (n=7)
Нейтрофилы	СДГ	105,0 [101,0; 108,0]	107,5 [103,0; 110,0]	106,0 [100,0; 106,0]
	ЛДГ	113,0 [110,0; 114,0]	113,5 [112,0; 116,0]	115,0 [108,0; 117,0]
	Г-6-ФДГ	148,0 [146,0; 150,0]	150,5 [147,0; 153,0]	150,0 [144,0; 152,0]
Моноциты	СДГ	71,0 [68,0; 77,0]	74,5 [69,0; 76,0]	74,0 [68,0; 75,0]
	ЛДГ	51,0 [48,0; 54,0]	55,5 [49,0; 57,0]	55,0 [48,0; 56,0]
	Г-6-ФДГ	62,0 [59,0; 66,0]	65,5 [61,0; 68,0]	66,0 [59,0; 67,0]

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между возрастными категориями.

Таким образом, не выявлено различий активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови по полу, возрасту в указанных группах пациентов.

Определялась активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов в зависимости от локализации воспалительного процесса.

Таблица 31 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от локализации воспалительного процесса у «первичных пациентов» с язвенным колитом на момент госпитализации

Ферменты		Левосторонний колит (n=14)	Тотальный колит (n=9)	p
Нейтрофилы	СДГ	109,0 [107,0; 111,0]*	115,0 [115,0; 116,0]	0,00001
	ЛДГ	117,0 [115,0; 118,0]*	124,0 [123,0; 124,0]	0,00001
	Г-6-ФДГ	153,0 [151,0; 154,0]*	159,0 [159,0; 160,0]	0,00001
Моноциты	СДГ	76,0 [75,0; 78,0]*	84,0 [83,0; 85,0]	0,00001
	ЛДГ	56,0 [55,0; 58,0]*	64,0 [62,0; 65,0]	0,00001
	Г-6-ФДГ	67,0 [66,0; 69,0]*	75,0 [74,0; 75,0]	0,00001

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении между левосторонним и тотальным колитом.

Из данных таблицы 31 видно, что существуют статистически значимые различия между активностью ферментов при различной локализации воспалительного процесса. При тотальном колите активность ферментов выше, чем при левостороннем колите, т.е. чем обширней зона поражения кишечника, тем выше активность ферментов.

Таблица 32 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от локализации воспалительного процесса у пациентов с язвенным колитом на «базисной терапии» на момент госпитализации

Левосторонний колит (n=25)		
Ферменты	Клетки	
	Нейтрофилы	Моноциты
СДГ	105,0 [101,0; 108,0]	74,0 [68,0; 76,0]
ЛДГ	113,0 [110,0; 117,0]	54,0 [48,0; 56,0]
Г-6-ФДГ	150,0 [146,0; 152,0]	65,0 [60,0; 67,0]

Как мы видим из данных таблицы 32, пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию, представлены только пациентами с левосторонним колитом, 1 пациент имел тотальный колит.

Далее мы попытались выявить возможные различия в активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от тяжести воспалительной атаки заболевания.

Таблица 33 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от тяжести воспалительной атаки у «первичных пациентов» с язвенным колитом на момент госпитализации

Ферменты		Среднетяжелая атака (n=14)	Тяжелая атака (n=9)	p
Нейтрофилы	СДГ	108,5 [106,0; 111,0]*	115,0 [115,0; 116,0]	0,001
	ЛДГ	116,5 [114,0; 118,0]*	123,0 [123,0; 124,0]	0,001
	Г-6-ФДГ	152,5 [151,0; 154,0]*	159,0 [158,0; 160,0]	0,002
Моноциты	СДГ	76,0 [75,0; 78,0]*	84,0 [83,0; 85,0]	0,001
	ЛДГ	56,0 [55,0; 58,0]*	64,0 [63,0; 65,0]	0,001
	Г-6-ФДГ	67,0 [65,0; 69,0]*	75,0 [74,0; 75,0]	0,001

Примечание: *p<0,05 при сравнении между среднетяжелой и тяжелой атаками.

При анализе данных таблицы 33 видно, что имеется зависимость между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и активностью воспалительной атаки при ЯК, более активно реагируют ферменты при тяжелой атаке, т.е. выше активность заболевания, тем выше активность окислительно-восстановительных ферментов.

Таблица 34 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от тяжести воспалительной атаки у пациентов с язвенным колитом на «базисной терапии» на момент госпитализации

Ферменты		Среднетяжелая атака (n=15)	Легкая атака (n=10)	p
Нейтрофилы	СДГ	108,0 [106,0; 109,0]*	105,0 [100,0; 102,0]	0,002
	ЛДГ	116,0 [114,0; 117,0]*	109,0 [108,0; 110,0]	0,001
	Г-6-ФДГ	151,0 [150,0; 154,0]*	145,0 [144,0; 147,0]	0,001
Моноциты	СДГ	76,0 [74,0; 77,0]*	68,0 [68,0; 69,0]	0,001
	ЛДГ	56,0 [54,0; 57,0]*	48,0 [48,0; 49,0]	0,001
	Г-6-ФДГ	67,0 [66,0; 68,0]*	59,0 [59,0; 60,0]	0,001

Примечание:* $p < 0,05$ при сравнении между среднетяжелой и легкой атаками.

В данной группе пациентов статистически значимо различается активность ферментов нейтрофилов и моноцитов в зависимости от степени тяжести ЯК.

Таким образом, выявлены статистически значимые различия активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от локализации воспалительного процесса. Чем больше протяженность поражения кишечника, тем более выражена активность ферментов, как нейтрофилов, так и моноцитов. Данное утверждение правомочно только в отношении пациентов, не получавших базисную терапию ЯК на момент поступления в стационар, те же пациенты, которые уже находились на такой терапии, имели в большинстве своем левосторонний колит.

Наблюдается динамика активности ферментов нейтрофилов и моноцитов в зависимости от тяжести атаки заболевания. Чем выше активность атаки ЯК, тем более выражена активность соответствующих ферментов. У пациентов, которые не получали базисную терапию ЯК к моменту госпитализации, атака заболевания расценивалась, как тяжелая или среднетяжелая, по распространенности пораже-

ния кишечника в диагнозе был указан или тотальный, или левосторонний колит. Говоря о пациентах, которые уже получали базисную терапию, отмечались только случаи левостороннего колита и легкую, либо среднетяжелую атаку заболевания, что, вероятно, обусловлено влиянием базисной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

3.1.2 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с язвенным колитом в зависимости от наличия или отсутствия базисной иммуносупрессивной терапии

Мы определяли активность ЛДГ, СДГ и Г-6-ФДГ нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от наличия или отсутствия базисной терапии (табл. 35).

Таблица 35 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с язвенным колитом в зависимости от наличия или отсутствия базисной иммуносупрессивной терапии до курса стационарного лечения

Базисная иммуносупрессивная терапия	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
ЯК «на базисной терапии» (n=26)	105,5 [101,0; 108,0]*	113,5 [110,0; 117,0]*	150,0 [146,0; 152,0]*	74,0 [68,0; 76,0]*	54,0 [48,0; 57,0]*	65,5 [60,0; 68,0]*
Степень реакции	б			а/б		
ЯК «первичные» (n=23)	111,0 [108,0; 115,0] * * *	119,0 [116,0; 123,0] * * *	155,0 [152,0; 159,0] * * *	79,0 [76,0; 83,0] * * *	58,0 [56,0; 63,0] * * *	69,0 [66,0; 74,0] * * *
р	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Степень реакции	б			б		
Контроль	15,07±0,35	20,25±0,80	34,97±0,33	20,27±0,51	14,98±0,38	15,15±0,51

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между активностью ферментов обеих групп и активностью ферментов в группе контроля.

** $p < 0,05$ - при сравнении между группами «первичных» пациентов и пациентов на «базисной терапии».

Наблюдается статистически значимое различие между двумя группами пациентов по активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови: активнее реагируют ферменты крови пациентов, не получавших базисную терапию на момент

госпитализации.

В графе «степень реакции» отражен тип реагирования клеток, определяемый полуколичественным методом Karlow. Отмечено, что СЦП всех ферментов нейтрофилов, как получавших, так и не получавших базисную терапию ЯК до стационарного лечения, представлен клетками средней степени активности (степень «б», цитоплазма нейтрофилов заполнена гранулами ферментов на 30-70%). В отношении моноцитов у пациентов на «базисной терапии» СЦП всех ферментов сформирован клетками как средней, так и низкой активности (клетки степени «а», цитоплазма моноцитов заполнена гранулами ферментов на 25%) в равных долях, а у «первичных пациентов» до курса стационарного лечения СЦП ферментов сформирован только клетками средней степени.

Определим активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови после двухнедельного курса стационарного лечения, который включал в себя ГКС (средняя доза 40 мг/сут.), препараты 5-АСК (средняя доза 3 г/сут.).

Таблица 36 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов в зависимости от наличия или отсутствия базисной иммуносупрессивной терапии после курса стационарного лечения

Базисная иммуносупрессивная терапия	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
ЯК «на базисной терапии» (n=26)	93,5 [90,0; 96,0]*	92,0 [88,0; 94,0]*	89,0 [86,0; 92,0]*	30,0 [26,0; 34,0]*	38,0 [34,0; 44,0]*	29,5 [25,0; 33,0]*
Степень реакции	а			а		
ЯК «первичные» (n= 23)	100,0 [96,0; 103,0] * **	96,0 [94,0; 100,0] * **	95,0 [92,0; 99,0] * **	36,0 [31,0; 40,0] * **	45,0 [41,0; 48,0] * **	34,0 [30,0; 38,0] * **
Степень реакции	а			а		
р	0,00001	0,0002	0,00001	0,0002	0,00001	0,00001
Контроль	15,07±0,3 5	20,25±0,8 0	15,15±0,5 1	20,27±0,5 1	14,98±0,3 8	15,15±0,5 1

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов обеих групп после стационарного лечения и активностью ферментов в группе контроля.

** $p < 0,05$ - при сравнении между группами «первичных» пациентов и пациентов на «базисной терапии».

Из анализа данных таблицы 36 мы видим статистически значимое отличие активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови между двумя группами. СЦП всех ферментов нейтрофилов и моноцитов сформирован клетками низкой степени активности в обеих группах.

Определялась активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в обеих группах до и после стационарного лечения, используя критерий Вилкоксона.

Таблица 37 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии до и после курса стационарного лечения

Ферменты ЯК на базисной терапии (n=26)		До стационарного лечения	После стационарного лечения	P (до/после)
Нейтрофилы	СДГ	105,5 [101,0; 108,0]*	93,5 [90,0; 96,0]	0,00001
	ЛДГ	113,5 [110,0; 117,0]*	92,0 [88,0; 94,0]	0,00001
	Г-6-ФДГ	150,0 [146,0; 152,0]*	89,0 [86,0; 92,0]	0,00001
Моноциты	СДГ	74,0 [68,0; 76,0]*	30,0 [26,0; 34,0]	0,00001
	ЛДГ	54,0 [48,0; 57,0]*	38,0 [34,0; 44,0]	0,00001
	Г-6-ФДГ	65,5 [60,0; 68,0]*	29,5 [25,0; 33,0]	0,00001
Ферменты ЯК «первичные» (n=23)				
Нейтро-филы	СДГ	111,0 [108,0; 115,0]*	100,0 [96,0; 103,0]	0,0001
	ЛДГ	119,0 [116,0; 123,0]*	96,0 [94,0; 100,0]	0,00001
	Г-6-ФДГ	155,0 [152,0; 159,0]*	95,0 [92,0; 99,0]	0,00001
Моноциты	СДГ	79,0 [76,0; 83,0]*	36,0 [31,0; 40,0]	0,00001
	ЛДГ	58,0 [56,0; 63,0]*	45,0 [41,0; 48,0]	0,00002
	Г-6-ФДГ	69,0 [66,0; 74,0]*	34,0 [30,0; 38,0]	0,00001

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов обеих групп до и после курса стационарного лечения.

При анализе данных таблицы 37 мы наблюдаем динамику в отношении ферментов нейтрофилов и моноцитов у пациентов обеих групп.

Не представляется возможным достоверно определить, есть ли различие активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от типа применяемой иммуносупрессивной терапии, т.к. все пациенты, которые находись на базисной терапии ЯК к моменту госпитализации получали препараты 5-АСК: в чистом виде 20 человек и в виде комбинации с аза-

тиоприном и преднизолоном 6 человек. Можно лишь отметить безусловное влияние препаратов 5-АСК на активность окислительно-восстановительных ферментов.

Полученные данные иллюстрируют клинические примеры.

Клинический пример №1

Больной А., 33 лет, состоит на учете у гастроэнтеролога с диагнозом: Язвенный колит, левосторонний тип, акт.2 степени. Дивертикулез, дисбиоз.

Считает себя больным около 2 месяцев, когда впервые появились боли в нижней половине живота, послабление стула. Госпитализировался в ОИКБ с острым гастроэнтеритом, по результатам обследования инфекционная природа гастроэнтерита исключена. Стал отмечать появление в кале крови и слизи. Переведен в гастроэнтерологическое отделение.

На момент осмотра находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении.

При поступлении объективно состояние средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Температура 37,0°C. Лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы нормальной окраски. Слизистые розовые. Телосложение нормостеническое. Вес 76 кг, рост 172 см.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 18 в мин., одышки нет. Тоны сердца ясные, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 74 в мин. АД 120/75 мм рт. ст. Язык влажный. Обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствительный в мезогастрии. Тонус брюшных мышц нормальный. Симптомы Ортнера-Грекова, Кера, Щеткина-Блюмберга, Мейо-Робсона, Менделя отрицательные. Точки Халатова, Дежардена, Кача, зона Шофарра-Рише, френикус безболезненны. Печень не увеличена. По Курлову 10x8x7 см. Селезенка не пальпируется, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул 4-5 раз в день, кашицеобразный, с кровью и слизью. Тенезмы. Диурез в норме.

Обследование:

Общий анализ крови: эритроциты $5,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 134 г/л, тромбоциты 320×10^9 /л, лейкоциты $8,6 \times 10^9$ /л (лимфоциты 43%, моноциты 4%, п/яд. 2%, с/яд. 51%), СОЭ 32 мм/час (отмечено повышение СОЭ).

Общий анализ мочи: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1015, PH 5,5, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпителий 3-4-3 в поле зрения, лейкоциты 2-3 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 13 Ед/л, АЛТ 29 Ед/л, общ. холестерин 5,8 ммоль/л, СРБ 20 мг/л (0-5 мг/л), общ. билирубин 4,5 мкмоль/л, креатинин 94 мкмоль/л, мочевины 4,9 ммоль/л, общ. Са 2,2 ммоль/л, К 4,7 ммоль/л, Na 138,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза 230 Ед/л, общ. белок 73 г/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) 75 Ед/л (10-71 Ед/л), альфа-амилаза 37 Ед/л (20-100 Ед/л), сыв. железо 19 мкмоль/л (11,6-30,4 мкмоль/л) (отмечено повышение уровня СРБ, незначительно ГГТ).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Копроскопия: стул неоформленный, реакция 6,0, мыш. волокна без истерченности – много, нейтральный жир ++, жирные кислоты +, йодофильная флора +, дрожжи ++, лейкоциты 8-10 в поле зрения, эпителий 10-12 в поле зрения, эритроц. 4-5 в поле зрения, простейшие, я/глист не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. ЭОС норма.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких не обнаружено.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки хронического панкреатита, холецистита, в почках без особенностей.

Компьютерная томография кишечника с пассажем по тонкому и толстому кишечнику: нисходящая ободочная кишка в виде шнура, ригидная, не раскрывается. Признаки язвенного колита.

Ректороманоскопия: тубус ректоскопа введен на 30 см, слизистая на всем протяжении отечна, гиперемирована, с множественными эрозиями и язвенными дефектами, покрытыми слизью, контактная кровоточивость. В просвете кишечника много слизи с кровью. Взята биопсия.

Биопсия: гнойно-некротический детрит из язвы, слизистая с диффузной

воспалительной инфильтрацией полиморфного состава (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, плазмоциты), крипт-абсцессы, лимфоидные фолликулы.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в первый день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 111,5 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 119,2 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 157,3 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками средней степени активности.

Моноциты: СДГ 80,3 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 59,7 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 71,4 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками средней степени активности.

Отмечается повышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Пациент прошел курс стационарного лечения, который включал в себя: фамотидин, преднизолон внутривенно и в таблетках (20 мг/сут.), диссоль, глюкоза, дротаверин, микроклизмы с дексаметазоном, месалазин 3 г в день.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови по окончании курса стационарного лечения:

Нейтрофилы: СДГ 97,2 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 94,2 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 93,8 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками низкой степени активности.

Моноциты: СДГ 32,4 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 43,3 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 35,8 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками низкой степени активности.

Клинический пример №2

Больная А., 25 лет, на учете у гастроэнтеролога с диагнозом: Язвенный колит, тотальный тип, акт.2, рецидивирующее течение.

Считает себя больной около 3 лет, когда впервые появился частый стул со слизью и кровью до 10 раз в сутки, лечилась в условиях гастроэнтерологического отделения, где и был выставлен диагноз. Принимает сульфосалазин 3 г/сут, периодически преднизолон. Ухудшение около 2 недель, когда появились боли в левой

подвздошной области, вздутие живота, слабость, участился стул, со слизью, до 5 раз в сутки. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ АО АМОКБ. На момент осмотра находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении.

При поступлении объективно состояние средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Температура $37,2^{\circ}\text{C}$. Лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы нормальной окраски. Слизистые бледные. Телосложение нормостеническое. Вес 49 кг, рост 165 см.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 16 в мин., одышки нет. Тоны сердца ясные, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 85 в мин. АД 115/70 мм рт. ст. Язык влажный. Обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в подвздошной области, больше слева. Тонус брюшных мышц нормальный. Симптомы Ортнера-Грекова, Кера, Щеткина-Блюмберга, Мейо-Робсона, Менделя отрицательные. Точки Халатова, Дежардена, Кача, зона Шоффара-Рише, френикус безболезненны. Печень не увеличена. По Курлову $10 \times 9 \times 7$ см. Селезенка не пальпируется, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул 4-5 раз в день, кашицеобразный, с кровью и слизью. Диурез в норме.

Обследование:

Общий анализ крови: эритроциты $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 108 г/л, тромбоциты $337 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $4,6 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоциты 28%, моноциты 2%, п/яд. 2%, с/яд. 69%), СОЭ 33 мм/час (отмечено повышение СОЭ, анемия, тромбоцитоз).

Общий анализ мочи: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1012, PH 5,5, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпителий 2-4 в поле зрения, лейкоциты 1-2-3 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 4 Ед/л, АЛТ 4 Ед/л, общ. холестерин 4,2 ммоль/л, СРБ 10 мг/л (0-5 мг/л), общ. билирубин 7,6 мкмоль/л, креатинин 62 мкмоль/л, мочевины 5,2 ммоль/л, общ. Са 2,2 ммоль/л, К 3,6 ммоль/л, Na 138,1 ммоль/л, щелочная фосфатаза 159 Ед/л, общ. белок 63 г/л, альбумин

35,2 г/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, ГГТ 21 Ед/л (6-42 Ед/л), альфа-амилаза 38 Ед/л (20-100 Ед/л), сыв. железо 11,2 мкмоль/л (8,9-30,4 мкмоль/л) (отмечено повышение уровня СРБ).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Копроскопия: стул водянистый, жидкий, мыш. волокна +, нейтральный жир ++, жирные кислоты +, йодофильная флора +, лейкоциты до закрытия полей зрения, эпителий 2-8 в поле зрения, эритро. 15-20-25 в поле зрения, простейшие, я/глист не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. ЭОС норма.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких не обнаружено.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: гепатомегалия, в почках без особенностей.

Колоноскопия: до слепой кишки просвет сужен за счет отека. По всем стенкам множественные эрозии-язвы сливного характера. На стенках слизь с гноем, гаустры и сосудистый рисунок не определяются, контактная кровоточивость. Взята биопсия.

Биопсия: фрагмент слизистой толстой кишки с фиброзом и лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, микроабсцессы.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в первый день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 102,3 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 112,5 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 147,7 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками средней степени активности.

Моноциты: СДГ 69,2 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 55,1 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 65,0 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками средней и низкой степени активности.

Отмечается повышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Пациент прошел курс стационарного лечения (фамотидин, преднизолон внутривенно и в таблетках 40 мг/сут., метронидазол внутривенно, месалазин 3г/сут., диссоль, дротаверин, микроклизмы с гидрокортизоном).

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови по окончании курса стационарного лечения.

Нейтрофилы: СДГ 91,8 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 89,2 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 86,2 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками низкой степени активности.

Моноциты: СДГ 31,4 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 35,8 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 31,2 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками низкой степени активности.

Таким образом, отмечается снижение активности ферментов нейтрофилов и моноцитов после курса лечения.

3.1.3 Связь активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у больных язвенным колитом с гематологическими показателями

Важно проанализировать гематологические показатели, в частности общий анализ крови, СРБ, общий белок, как до стационарного лечения, так и после.

Таблица 38 – Гематологические показатели в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии на момент поступления в стационар

Базисная терапия	Эритроциты	Нв	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ	Общий белок
p	0,001	0,04	0,10	0,01	0,002	0,01	0,23
ЯК на «базисной терапии» (n=26)	4,2 [4,1; 4,5]*	121,5 [110,0; 130,0]*	7,1 [5,8; 9,1]	286,0 [242,0; 301,0]*	25 [15,0; 27,0]*	6,5 [5,2; 7,4]*	66,5 [64,0; 70,0]
ЯК «первичные» (n=23)	4,0 [3,7; 4,2]	115,0 [104,0; 125,0]	7,8 [6,8; 9,3]	325,0 [282,0; 350,0]	28 [25,0; 33,0]	7,2 [6,2; 15,5]	65,0 [57,0; 69,0]

Примечание: * $p<0,05$ - при сравнении между пациентами на «базисной терапии» и «первичными» пациентами с ЯК.

Статистически значимо различаются показатели эритроцитов, Hb, тромбоцитов, СОЭ и СРБ между сравниваемыми группами пациентов с ЯК.

Показатели Hb и эритроцитов у «первичных пациентов» ниже, чем у пациентов на «базисной терапии». Это обусловлено тем, что у этих пациентов более выраженная кровопотеря со стулом ввиду выраженной активности заболевания. Тромбоцитоз и повышение уровня СРБ также отражают активность заболевания.

Таблица 39 – Гематологические показатели в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии после курса стационарного лечения

Базисная терапия	Эритроциты	Hb	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ	Общий белок
p	0,01	0,05	0,08	0,07	0,001	0,04	0,21
ЯК на «базисной терапии» (n=26)	4,5 [4,3; 4,6]*	126 [117,0; 134,0]*	7,2 [5,9; 9,1]	290,0 [254,0; 310,0]	11,0 [9,0; 16,0]*	4,4 [3,5; 5,4]*	68,0 [66,0; 72,0]
ЯК «первичные» (n=23)	4,2 [3,9; 4,4]	120 [110,0; 130,0]	8,9 [7,0; 9,7]	302,0 [289,0; 320,0]	16,0 [15,0; 20,5]	5,1 [4,3; 7,2]	66,0 [62,0; 71,0]

Примечание: *p<0,05- при сравнении между пациентами на «базисной терапии» и «первичными» пациентами с ЯК.

По окончании курса стационарного лечения наблюдаются статистически значимые различия в уровне СОЭ (p=0,001), эритроцитов (p=0,01) и СРБ (p=0,04).

Мы провели сравнение между гематологическими показателями до и после курса стационарного лечения в обеих группах.

Таблица 40 – Динамика гематологических показателей у пациентов язвенным колитом на «базисной терапии» до и после курса стационарного лечения

Гематологические показатели (n=26)	До стационарного лечения	После стационарного лечения	p
Эритроциты	4,2 [4,1; 4,5]*	4,5 [4,3; 4,6]	0,0001
Hb	121,5 [110,0; 130,0]*	126,0 [117,0; 134,0]	0,0002
Лейкоциты	7,1 [5,8; 9,1]*	7,2 [5,9; 9,1]	0,01
Тромбоциты	286,0 [242,0; 301,0]	290,0 [254,0; 310,0]	0,14
СОЭ	25,0 [15,0; 27,0]*	11,0 [9,0; 16,0]	0,00001
СРБ	6,5 [5,2; 7,4]*	4,4 [3,5; 5,4]	0,00001
Общий белок	66,5 [64,0; 70,0]*	68,0 [66,0; 72,0]	0,001

Примечание: *p<0,05- при сравнении между пациентами с ЯК до и после стационарного лечения.

По данным таблицы 40 наблюдается статистически значимое различие между почти всеми рассматриваемыми гематологическими показателями до и после стационарного лечения, однако показатель тромбоцитов остается неизменным.

Таким образом, наблюдается рост гемоглобина и эритроцитов, общего белка, снижение СОЭ (полной нормализации не наблюдается) и СРБ, уровень которого после курса стационарного лечения практически приближается к норме.

Таблица 41 – Динамика гематологических показателей у «первичных пациентов» с язвенным колитом до и после курса стационарной терапии

Гематологические показатели (n=23)	До стационарного лечения	После стационарного лечения	p
Эритроциты	4,0 [3,7; 4,2]*	4,2 [3,9; 4,4]	0,001
Нб	115,0 [104,0; 125,0]*	120,0 [110,0; 130,0]	0,001
Лейкоциты	7,8 [6,8; 9,3]	8,9 [7,0; 9,7]	0,36
Тромбоциты	325,0 [282,0; 350,0]*	302,0 [289,0; 320,0]	0,00001
СОЭ	28,0 [25,0; 33,0]*	16,0 [15,0; 20,5]	0,0001
СРБ	7,2 [6,2; 15,5]*	5,1 [4,3; 7,2]	0,00001
Общий белок	65,0 [57,0; 69,0]*	66,0 [62,0; 71,0]	0,01

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между пациентами с ЯК до и после стационарного лечения.

Наблюдается статистически значимое различие между всеми гематологическими показателями до и после курса стационарного лечения, кроме лейкоцитов ($p=0,36$).

После двухнедельного курса стационарного лечения мы наблюдаем повышение эритроцитов, Нб, общего белка, что свидетельствует о снижении активности заболевания, также наблюдается лейкоцитоз, что является предсказуемой реакцией в ответ на инфузию ГКС. Снижаются показатели СОЭ, СРБ, хотя полной нормализации не происходит.

Далее мы устанавливали возможные корреляционные связи между активностью внутриклеточных ферментов нейтрофилов, моноцитов и гематологическими показателями.

Таблица 42 – Корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов язвенным колитом на «базисной терапии» до курса стационарного лечения (n=26)

Ферменты	СДГ моноцитов	ЛДГ моноцитов	Г-6-ФДГ моноцитов
СДГ нейтрофилов	0,81	0,80	0,80
ЛДГ нейтрофилов	0,86	0,86	0,85
Г-6-ФДГ нейтрофилов	0,81	0,77	0,89

Положительная сильная корреляционная связь выявлена между всеми ферментами нейтрофилов и моноцитов, т.е. чем выше активность ферментов нейтрофилов, тем выше активность ферментов моноцитов у этой группы пациентов.

Далее мы провели корреляционный анализ между ферментами нейтрофилов, моноцитов, гематологическими показателями у «первичных пациентов» с ЯК на момент госпитализации в стационар.

Таблица 43 – Корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у «первичных пациентов» язвенным колитом до курса стационарного лечения (n=23)

Ферменты	СДГ моноцитов	ЛДГ моноцитов	Г-6-ФДГ моноцитов
СДГ нейтрофилов	0,87	0,80	0,75
ЛДГ нейтрофилов	0,79	0,82	0,70
Г-6-ФДГ нейтрофилов	0,84	0,80	0,71

Анализируя данные таблицы, мы видим сильную положительную корреляционную связь между ферментами нейтрофилов и моноцитов периферической крови, т.е. активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови изменяется конкордантно.

Корреляционную связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови и гематологическими показателями рассмотрим в таблице 44.

Таблица 44 – Корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и гематологическими показателями у пациентов на «базисной терапии» до курса стационарного лечения

Ферменты		Эритроциты	Нв	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ	Общий белок
Нейтрофилы	СДГ	-0,58	-0,80	0,32	0,70	0,77	0,77	-0,13
	ЛДГ	-0,66	-0,79	0,17	0,66	0,75	0,73	-0,12
	Г-6-ФДГ	-0,59	-0,73	0,15	0,55	0,72	0,78	-0,15
Моноциты	СДГ	-0,58	-0,73	0,19	0,51	0,73	0,73	-0,06
	ЛДГ	-0,58	-0,73	0,12	0,50	0,78	0,72	-0,13
	Г-6-ФДГ	-0,54	-0,70	0,08	0,30	0,66	0,72	-0,08
СОЭ		-0,58	-0,75	0,06	0,39	1,00	0,82	-0,30
СРБ		-0,57	-0,67	-0,01	0,31	0,82	1,00	-0,50

Выявлена сильная отрицательная корреляция между ферментами нейтрофилов и моноцитов и уровнем Нв и средней силы корреляция между этими же ферментами и уровнем эритроцитов, т.е. чем выше активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ЯК, тем ниже уровни эритроцитов и Нв. Также наблюдается сильная положительная корреляционная связь между СДГ нейтрофилов, средняя между ЛДГ нейтрофилов, Г-6-ФДГ нейтрофилов, СДГ моноцитов, ЛДГ моноцитов и слабая между Г-6-ФДГ моноцитов и уровнем тромбоцитов. Т.е. чем выше активность ферментов, тем более выражен тромбоцитоз, данное заключение не применимо в отношении Г-6-ФДГ моноцитов. Мы наблюдаем сильную положительную корреляцию между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и СРБ, СОЭ, т.е. чем выше значения СОЭ и СРБ, которые являются маркерами активности ЯК, тем выше активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови. Мы наблюдаем отрицательную корреляционную связь между уровнем СОЭ и эритроцитов, Нв, т.е. чем выше СОЭ, тем более выражена анемия у пациентов с ЯК. Ожидаема положительная сильная корреляция между уровнями СОЭ и СРБ. В отношении СРБ наблюдается та же корреляционная связь с уровнем эритроцитов и Нв, но есть также и отрицательная корреляция средней силы с уровнем общего белка, т.е. чем выше уровень СРБ, тем ниже показатели общего белка.

Таблица 45 – Корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и гематологическими показателями у «первичных пациентов» до курса стационарного лечения

Ферменты		Эритроциты	Нв	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ	Общий белок
Нейтрофилы	СДГ	-0,73	-0,77	0,19	0,64	0,77	0,73	-0,78
	ЛДГ	-0,70	-0,70	0,11	0,69	0,70	0,75	-0,72
	Г-6-ФДГ	-0,74	-0,76	0,12	0,61	0,70	0,74	-0,70
Моноциты	СДГ	-0,71	-0,76	0,08	0,68	0,78	0,74	-0,70
	ЛДГ	-0,70	-0,83	0,14	0,61	0,79	0,70	-0,73
	Г-6-ФДГ	-0,77	-0,74	0,11	0,62	0,78	0,76	-0,70
СОЭ		-0,71	-0,79	0,35	0,76	1,00	0,80	-0,73
СРБ		-0,74	-0,71	0,36	0,74	0,80	1,00	-0,67

Из анализа данных таблицы установлена отрицательная сильная корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов, уровнем СОЭ, СРБ и уровнем эритроцитов и Нв, т.е. чем выше активность вышеуказанных ферментов, тем более выражена анемия. Положительная корреляция средней силы наблюдается между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и уровнем тромбоцитов. Сильная положительная корреляционная связь зафиксирована между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и уровнем СОЭ и СРБ, т.е. чем выше активность ферментов, тем выше эти лабораторные показатели активности заболевания. Между активностью всех ферментов как нейтрофилов, так и моноцитов, равно как и уровнем СОЭ и СРБ, и уровнем общего белка наблюдается сильная отрицательная корреляция, т.е. выраженность гипопропротеинемии зависит от высокой активности ферментов нейтрофилов и моноцитов.

3.1.4 Анализ метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от активности ЯК

Активность заболевания мы определяли по критерию Truelove-Witts, который позволяет выставить степень тяжести атаки язвенного колита, учитывая

температуру, частоту стула, Hb, степень ректального кровотечения, пульс, СОЭ.

Мы рассмотрели динамику этих показателей в зависимости от базисной терапии до и после курса стационарного лечения.

Таблица 46 – Динамика основных показателей критерия Truelove-Witts в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии до и после курса стационарного лечения

«Первичные пациенты» с ЯК (n=23)	До курса стационарного лечения	После курса стационарного лечения	ЯК на «базисной терапии» (n =26)	До курса стационарного лечения	После курса стационарного лечения
Частота стула	5,0 [5,0; 7,0]* **	2,0 [1,0; 3,0]***	Частота стула	4,0 [3,0; 5,0]*	1,0 [1,0; 2,0]
Температура (С)	37,2 [37,0; 37,6]* **	36,7 [36,6 37,0]***	Температура (С)	37,1 [36,6; 37,4]*	36,6 [36,5; 36,7]
Пульс (уд/мин)	85,0 [80,0; 90,0]* **	75,0 [72,0; 80,0]***	Пульс (уд/мин)	80,0 [76,0; 85,0]*	71,5 [68,0; 75,0]
Hb (г/л)	115,0 [104,0; 125,0]* **	120,0 [110,0; 130,0]***	Hb (г/л)	121,5 [110,0; 130,0]*	126 [117,0; 134,0]
СОЭ (мм/час)	28,0 [25,0; 33,0]* **	16,0 [15,0; 20,5]***	СОЭ (мм/час)	25 [15,0; 27,0]*	11,0 [9,0; 16,0]

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении соответствующих показателей до и после курса стационарного лечения в обеих группах.

** $p < 0,05$ - при сравнении между группами пациентов до курса стационарного лечения.

*** $p < 0,05$ - при сравнении между группами пациентов после курса стационарного лечения.

Мы уже отметили, что у пациентов, которые не принимали базисную терапию при поступлении в стационар регистрировалась более высокая активность заболевания, чем у пациентов, которые ранее принимали базисную противовоспалительную терапию. В связи с этим ожидаема более высокая частота стула, температура, пульс, СОЭ, выраженная анемия в группе «первичных» пациентов. Полной нормализации вышеуказанных показателей по окончании курса стационарного лечения не происходит, ввиду невозможности полной коррекции анемического и воспалительного синдрома за две недели. Тем не менее, частота стула с пяти раз в сутки в среднем до госпитализации сокращается до двух после курса

терапии. Частота стула является одним из важнейших объективных показателей самочувствия пациента.

Мы провели корреляционный анализ между показателями активности заболевания критерия Truelove-Witts и окислительно-восстановительными ферментами нейтрофилов и моноцитов крови.

Таблица 47 – Корреляционная связь между основными показателями критерия Truelove-Witts и активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов на «базисной терапии» до госпитализации в стационар

Ферменты		Частота стула (раз в день)	Температура	Нб	СОЭ
Нейтрофилы	СДГ	0,80	0,74	-0,80	0,76
	ЛДГ	0,81	0,73	-0,79	0,75
	Г-6-ФДГ	0,76	0,74	-0,73	0,72
Моноциты	СДГ	0,84	0,72	-0,74	0,73
	ЛДГ	0,84	0,70	-0,73	0,78
	Г-6-ФДГ	0,81	0,74	-0,70	0,70
СОЭ		0,82	0,80	-0,75	1,00
Частота стула (раз в день)		1,00	0,85	-0,75	0,82
Температура		0,85	1,00	-0,72	0,80
Нб		-0,75	-0,72	1,00	-0,75
Пульс		0,80	0,81	-0,73	0,68

Анализ данных таблицы 47 свидетельствует о наличии сильной положительной корреляционной связи между частотой стула и всеми исследуемыми ферментами нейтрофилов и моноцитов, аналогичная картина наблюдается в отношении температуры тела и уровня СОЭ. Отрицательная сильная корреляция определена между показателем Нб и вышеозначенными ферментами, т.е. чем выше активность ферментов, тем выраженной анемия. Анемия является последствием мальабсорбции и воспалительной реакции в стенке кишечника, в этой связи объяснима сильная отрицательная корреляция Нб с уровнем СОЭ, чем выше уровень СОЭ, тем ниже Нб.

Таблица 48 – Корреляционная связь между основными показателями критерия Tuglove-Witts и активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у «первичных пациентов» до госпитализации в стационар

Ферменты		Частота стула (раз в день)	Температура	Нб	СОЭ
Нейтрофилы	СДГ	0,78	0,71	-0,77	0,77
	ЛДГ	0,75	0,78	-0,70	0,70
	Г-6-ФДГ	0,78	0,72	-0,76	0,70
Моноциты	СДГ	0,77	0,76	-0,76	0,78
	ЛДГ	0,77	0,79	-0,83	0,72
	Г-6-ФДГ	0,75	0,76	-0,74	0,71
СОЭ		0,78	0,72	-0,79	1,00
Частота стула		1,00	0,80	-0,78	0,78
Температура		0,80	1,00	-0,78	0,72
Нб		-0,78	-0,78	1,00	-0,79
Пульс		0,80	0,76	-0,86	0,83

При анализе данных таблицы 48 у группы «первичных» пациентов наблюдаются схожие корреляционные взаимоотношения, что и в группе пациентов на «базисной терапии». Также отмечена сильная положительная корреляционная связь между активностью всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов и частотой стула, показателями температуры тела, СОЭ и сильная отрицательная корреляция между активностью соответствующих ферментов и уровнем гемоглобина.

3.2 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с болезнью Крона

3.2.1 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с болезнью Крона в зависимости от пола, локализации и степени тяжести воспалительного процесса

В таблицах 49, 50 рассмотрена активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов в зависимости от возраста и локализации воспаления.

Таблица 49 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от пола

Пол	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Женщины n=12	93,0 [90,0; 99,0]	68,5 [66,0; 73,0]	72,0 [71,0; 78,0]	280,5 [279,0; 284,0]	278,5 [277,0; 285,0]	268,0 [266,0; 274,0]
Мужчины n=8	98,0 [95,0; 99,0]	73,0 [64,0; 74,0]	78,0 [72,0; 79,0]	285,0 [277,0; 285,0]	284,0 [276,0; 285,0]	273,0 [269,0; 274,0]
p	0,24	0,93	0,32	0,79	0,93	0,79

Примечание: $p > 0,05$ - при сравнении между мужчинами и женщинами.

Таблица 50 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от локализации воспалительного процесса

Локализация	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Терминаль- ный илеит. n=11	94,5 [92,0; 99,0]	68,5 [65,0; 74,0]	71,5 [71,0; 78,0]	279,0 [277,0; 285,0]	277,5 [276,0; 284,0]	268,0 [266,0; 273,0]
Илеоколит n=9	98,0 [95,0; 99,0]	73,0 [66,0; 73,0]	78,0 [73,0; 78,0]	284,0 [282,0; 285,0]	285,0 [279,0; 285,0]	274,0 [269,0; 274,0]
p	0,66	0,93	0,42	0,42	0,42	0,32

Примечание: $p > 0,05$ - при сравнении между терминальным илеитом и илеоколитом.

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с БК по полу и локализации воспалительного инфильтрата.

Таблица 51 – Зависимость активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови от степени тяжести болезни Крона

Степень тяжести	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Легкая ст. тяжести n=11	93,0 [90,0; 95,0]*	65,5 [64,0; 67,0]*	71,0 [70,0; 72,0]*	278,5 [277,0; 279,0]*	276,5 [276,0; 278,0]*	266,5 [265,0; 269,0]*
Средней тяжести n=9	99,0 [99,0; 100,0]	74,0 [73,0; 74,0]	78,0 [78,0; 79,0]	285,0 [285,0; 285,0]	285,0 [285,0; 286,0]	274,0 [274,0; 274,0]

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между легкой и средней степенью тяжести БК.

Обнаружены статистически значимые различия активности ферментов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести. Медиана всех ферментов у пациентов со средней степенью активности выше, чем у пациентов с легкой степенью активности.

3.2.2 Связь активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови с величиной индекса Беста и гематологическими показателями у пациентов с болезнью Крона

Активность болезни Крона определяется величиной индекса Беста, который складывается из следующих позиций: частота жидкого стула за неделю, интенсивность боли в животе за неделю, оценка общего самочувствия пациента за неделю, частота подъема температуры свыше $37,5^{\circ}\text{C}$ за неделю, необходимость принимать лоперамид, масса тела, рост, напряжение мышц живота и уровень гематокрита.

Мы обнаружили корреляционные связи между метаболической активностью нейтрофилов и моноцитов крови и величиной индекса Беста.

Таблица 52 – Корреляционная связь между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и индекса Беста

Ферменты	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Индекс Беста	0,78	0,74	0,79	0,81	0,71	0,75

Наблюдается высокая положительная корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и величиной индекса Беста, т.е. чем выше индекс Беста, отражающий активность заболевания, тем выше активность соответствующих ферментов. Таким образом судить о тяжести атаки БК можно и по активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Все пациенты с БК на момент госпитализации в стационар уже получали

базисную иммуносупрессивную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты, азатиоприном, ГКС и их комбинацию. Изменения активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в ответ на терапию в стационаре приведем в таблице 53.

Таблица 53 – Динамика активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, а также индекса Беста до и после курса стационарного лечения

БК (n=20)	Нейтрофилы			Моноциты			Индекс Беста
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	
До стационарного лечения	95,0 [92,0; 99,0]* **	70,0 [65,0; 74,0]* **	73,0 [71,0; 78,0]* **	282,0 [277,0;28 5,0]* **	279,0 [276,0; 285,0]* **	269,0 [266,0; 274,0]* **	286 [252,6; 345,2]* **
Степень реакции	а			в			
После стационар- ного лечения	87,0 [85,0; 91,0]**	58,0 [56,0; 65,0]**	69,0 [67,0; 74,0]**	118,0 [114,0; 123,0]**	130,0 [128,0; 135,0]**	215,0 [213,0; 220,0]**	146,7 [132,4; 157,5]**
Степень реакции	а			б			
Контроль	15,07± 0,35	20,25± 0,80	34,97± 0,33	20,27± 0,51	14,98± 0,38	15,15± 0,51	

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении до и после курса стационарного лечения.

** $p < 0,05$ - достоверность различий между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови до и после курса стационарного лечения и активностью ферментов в группе контроля.

Анализ данных таблицы 53 свидетельствует о статистически значимом снижении активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови после курса стационарного лечения, поэтому закономерно и снижение индекса Беста после курса лечения синхронно со снижением активности ферментов.

СЦП всех ферментов нейтрофилов как до, так и после курса стационарного лечения сформирован клетками низкой степени активности, в отличие от моноцитов, СЦП всех ферментов которых сформирован до курса стационарного лечения клетками высокой степени активности (степень «в»), цитоплазма моноцитов заполнена гранулами ферментов на 70-100%), а после курса лечения – клетками средней степени активности.

Приведенные данные иллюстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример №3

Больной К., 25 лет, состоит на учете у гастроэнтеролога с диагнозом: Болезнь Крона, терминальный илеит, акт. 2 степени.

Считает себя больным около 6 лет, когда впервые появились боли в животе, учащение стула со слизью до 8 раз в сутки. Обследовался и лечился в гастроэнтерологическом отделении, принимает сульфосалазин, будесонид. Ухудшение состояния после стресса, возобновились боли в животе, урчание, вздутие, стул до 7 раз в сутки. Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ АО «АМОКБ».

На момент осмотра находился в гастроэнтерологическом отделении.

При поступлении объективно состояние средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Температура 37,2°C. Лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы нормальной окраски. Слизистые бледные. Телосложение астеническое. Вес 55 кг, рост 172 см.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 16 в мин., одышки нет. Тоны сердца ясные, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 85 в мин. АД 115/70 мм рт. ст. Язык влажный. Обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в подвздошной области, больше слева. Тонус брюшных мышц нормальный. Симптомы Ортнера-Грекова, Кера, Щеткина-Блюмберга, Мейо-Робсона, Менделя отрицательные. Точки Халатова, Дежардена, Кача, зона Шоффарра-Рише, френикус безболезненны. Печень не увеличена. По Курлову 10x9x7 см. Селезенка не пальпируется, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул 4-5 раз в день, кашицеобразный, с кровью и слизью. Диурез в норме.

Обследование:

ОАК: эритроциты $5,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 156 г/л, тромбоциты 308×10^9 /л, лейкоциты $7,5 \times 10^9$ /л (лимфоциты 31%, моноциты 8,2%, п/яд. 4%, с/яд. 63%), СОЭ 21 мм/час (отмечено повышение СОЭ).

ОАМ: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1015, PH 6,0, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпите-

лий 1-3 в поле зрения, лейкоциты 1-2 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 14 Ед/л, АЛТ 10 Ед/л, общ. холестерин 4,2 ммоль/л, СРБ 8,5 мг/л (0-5 мг/л), общ. билирубин 9,6 мкмоль/л, креатинин 91 мкмоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, общ. Са 3,1 ммоль/л, К 3,9 ммоль/л, Na 135,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 77 Ед/л, общ. белок 74 г/л, альбумин 48,1 г/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, ГГТ 17 Ед/л (6-42 Ед/л), альфа-амилаза 60 Ед/л (20-100 Ед/л), сыв. железо 13,5 мкмоль/л (8,9-30,4 мкмоль/л) (отмечено повышение уровня СРБ).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Копроскопия: стул жидкий, коричневатый, мыш. волокна +, нейтральный жир +, жирные кислоты +, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эпителий 1-2 в поле зрения, эритроцитов нет, простейшие, я/глист не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. ЭОС норма.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких не обнаружено.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: без особенностей.

Ирригоскопия: гаутрация в левых отделах кишечника сглажена, долихосигма.

Колоноскопия: слизистая толстой кишки воспалена, отечна, большие в восходящем отделе, зернистая, в восходящей ободочной кишке единичные эрозии, язвы до 0,2 см в диаметре, контактная кровоточивость. Взята биопсия.

Биопсия: воспалительный инфильтрат с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки, единичная гранулема.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в 1 день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 95,3 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 73,2 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 75,5 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками низкой степени активности.

Моноциты: СДГ 279,0 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 277,1 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 269,0 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками высокой степени активности.

Отмечается повышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов, а в большей степени моноцитов крови.

Пациент прошел полный курс стационарного лечения, который включал в себя: фамотидин, раствор Рингера, преднизолон внутривенно, метронидазол внутривенно, сульфосалазин 2 г/сут.

Через 2 недели по окончании курса стационарного лечения вновь определялась активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови:

Нейтрофилы: СДГ 85,4 у.е. (N=15,07±0,35), ЛДГ 57,1 у.е. (N=20,25±0,80), Г-6-ФДГ 67,9 у.е. (N=34,97±0,33). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками низкой степени активности.

Моноциты: СДГ 115,2 у.е. (N=20,27±0,51), ЛДГ 130,1 у.е. (N=14,98±0,38), Г-6-ФДГ 215,4 у.е. (N=15,15±0,51). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками средней степени активности.

По окончании курса стационарного лечения отмечается значимое снижение активности всех ферментов нейтрофилов и моноцитов. Также отмечено снижение степени реагирования моноцитов.

Был проведен корреляционный анализ между гематологическими показателями и активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с БК.

Таблица 54 – Динамика гематологических показателей до и после курса стационарного лечения

Гематологические показатели	Нь	СОЭ	Лейкоциты	СРБ	Общий белок
До курса стационарного лечения	119,0 [112,0; 124,0]*	20,0 [17,0; 27,0]*	8,2 [7,1; 9,6]*	9,6 [7,2; 15,6]*	66,0 [60,0; 67,0]*
После курса стационарного лечения	121,0 [118,0; 128,0]	14,0 [10,0; 17,0]	8,0 [7,0; 9,3]	4,7 [4,3; 9,2]	68,0 [62,0; 70,0]

Примечание: *p<0,05- при сравнении до и после курса лечения.

До начала терапии в условиях гастроэнтерологического отделения по основным значимым для болезни Крона гематологическим показателям мы наблюда-

дали анемический (медиана Hb=119 г/л) и воспалительный синдромы, в частности среднее значение СОЭ=20 мм/час, СРБ составило 9,6 мг/л. После курса стационарного лечения отмечалось повышение уровня Hb (медиана Hb=121 г/л) и снижение показателей СОЭ и СРБ (медиана 14 мм/час и 4,7 мг/л соответственно).

Результаты корреляционного анализа между вышеуказанными гематологическими показателями и активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови представлены в таблице 55.

Из данных таблицы видно, что корреляционной связи между уровнем Hb и активностью ферментов, а также уровнем Hb и с индексом Беста, нет. СОЭ имеет положительную сильную корреляционную связь со всеми ферментами и индексом Беста, как и лейкоциты, СРБ – среднюю и сильную положительную корреляцию, а общий белок – среднюю и сильную отрицательную корреляцию.

Таблица 55 – Корреляционная связь между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и гематологическими показателями

Гематологические показатели	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов			Индекс Беста
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	
Hb	-0,45	-0,47	-0,16	-0,43	-0,48	-0,29	-0,44
СОЭ	0,75	0,70	0,89	0,89	0,74	0,91	0,82
Лейкоциты	0,76	0,79	0,85	0,78	0,78	0,84	0,78
СРБ	0,68	0,68	0,83	0,86	0,81	0,85	0,78
Общий белок	-0,71	-0,73	-0,72	-0,73	-0,77	-0,69	-0,66

Таким образом, чем выше уровень СОЭ, СРБ, лейкоцитов и чем ниже уровень общего белка, тем выше активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и индекс Беста.

Таблица 56 – Корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с болезнью Крона

Ферменты	СДГ моноцитов	ЛДГ моноцитов	Г-6-ФДГ моноцитов
СДГ нейтрофилов	0,79	0,75	0,72
ЛДГ нейтрофилов	0,81	0,87	0,76
Г-6-ФДГ нейтрофилов	0,86	0,75	0,89

Выявлена высокая положительная корреляция между всеми ферментами нейтрофилов и моноцитов крови, т.е. чем выше активность ферментов нейтрофилов, тем выше активность ферментов моноцитов.

3.3 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом

Мы обследовали 99 пациентов с ревматоидным артритом: 63 пациента находились на БПВП, 32 пациента не получали такую терапию к моменту госпитализации в стационар, 4 пациента находились на терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

3.3.1 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с ревматоидным артритом в зависимости от пола, возраста и наличия ревматоидного фактора

В таблицах 57, 58 представлена активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови пациентов с РА в зависимости от пола.

Таблица 57 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от пола у «первичных пациентов» на момент госпитализации в стационар (n=32)

Пол	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Женщины (n=24)	98,0 [97,0; 99,5]	130,5 [127,0; 133,0]	157,0 [154,0; 158,0]	91,5 [89,5; 95,5]	103,0 [101,0; 104,5]	122,5 [120,0; 124,5]
Мужчины (n=8)	98,0 [93,5; 99,0]	130,5 [126,5; 132,5]	155,0 [151,5; 157,0]	91,5 [89,0; 95,0]	102,5 [101,0; 105,0]	121,5 [120,0; 122,5]
p	0,50	0,91	0,23	0,78	0,95	0,35

Примечание: $p > 0,05$ - при сравнении между мужчинами и женщинами.

Таблица 58 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от пола у пациентов «на базисной терапии» при поступлении в стационар (n=63)

Пол	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Женщины (n=51)	48,0 [46,0; 50,0]	54,0 [52,0; 55,0]	65,0 [63,0; 66,0]	47,0 [45,0; 50,0]	46,0 [43,0; 48,0]	39,0 [37,0; 40,0]
Мужчины (n=12)	45,5 [40,5; 49,0]	49,5 [45,5; 54,0]	60,5 [55,5; 65,0]	43,0 [40,0; 48,5]	40,5 [36,0; 45,5]	35,0 [30,0; 41,0]
p	0,15	0,15	0,08	0,19	0,06	0,42

Примечание: p>0,05- при сравнении между мужчинами и женщинами.

Мы определяли метаболическую активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА в зависимости от наличия или отсутствия ревматоидного фактора (табл. 59, 60).

Таблица 59 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови пациентов в зависимости от синтеза ревматоидного фактора у пациентов «на базисной терапии» при поступлении в стационар

Серопринадлежность	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Серо+РА (n=38)	49,0 [46,0; 50,0]	54,0 [52,0; 55,0]	65,0 [63,0; 66,0]	47,0 [45,0; 50,0]	46,0 [43,0; 47,0]	39,0 [38,0; 40,0]
Серо-РА (n=25)	47,0 [41,0; 49,5]	52,5 [45,5; 53,5]	64,0 [56,0; 65,0]	47,0 [40,5; 49,5]	44,0 [37,0; 46,0]	38,0 [31,0; 40,0]
p	0,11	0,053	0,052	0,84	0,08	0,12

Примечание: p>0,05- при сравнении пациентов с серопозитивным и серонегативным РА.

Анализируя данные таблицы 59, мы видим, что у пациентов с ревматоидным артритом не обнаружено взаимосвязи между активностью вышеуказанных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и синтезом ревматоидного фактора.

Таблица 60 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови пациентов в зависимости от синтеза ревматоидного фактора у «первичных пациентов» при поступлении в стационар

Серо-принадлежность	Нейтрофилы			Моноциты		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Серо+ РА (n=20)	98,0 [96,0; 99,0]	130,5 [128,0; 133,0]	157,0 [154,5; 158,5]	92,0 [90,0; 95,5]	103,0 [101,0; 105,0]	122,0 [120,0; 123,5]
Серо- РА (n=12)	98,5 [98,0; 99,5]	130,0 [123,5; 133,0]	154,5 [153,0; 157,5]	91,0 [88,5; 94,5]	101,5 [100,5; 104,5]	121,5 [119,5; 125,0]
p	0,30	0,52	0,14	0,47	0,52	0,77

Примечание: $p > 0,05$ – при сравнении пациентов с серопозитивным и серонегативным РА.

В таблицах 61, 62 представлена активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от возраста.

Таблица 61 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от возраста у пациентов с ревматоидным артритом «на базисной терапии» на момент госпитализации

Ферменты		Возраст			
		27-37 (n=7)	38-47 (n=11)	48-57 (n=21)	58-65 (n=24)
Нейтро- филы	СДГ	46,0 [42,0; 47,0]	47,0 [40,0; 51,0]	49,0 [46,0; 50,0]	49,0 [47,0; 50,0]
	ЛДГ	51,0 [46,0; 52,0]	52,0 [45,0; 54,0]	54,0 [52,0; 55,0]	54,0 [52,5; 55,0]
	Г-6-ФДГ	64,0 [56,0; 65,0]	65,0 [56,0; 68,0]	65,0 [63,0; 65,0]	64,5 [63,0; 66,5]
Моно- циты	СДГ	47,0 [41,0; 49,0]	47,0 [39,0; 48,0]	47,0 [45,0; 50,0]	48,0 [45,0; 50,0]
	ЛДГ	44,0 [37,0; 46,0]	45,0 [37,0; 46,0]	45,0 [43,0; 46,0]	46,0 [43,5; 48,0]
	Г-6-ФДГ	37,0 [30,0; 41,0]	39,0 [30,0; 40,0]	39,0 [38,0; 40,0]	38,5 [37,0; 40,5]

Примечание: достоверных различий активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА в зависимости от возраста не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 62 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от возраста у «первичных пациентов» с ревматоидным артритом на момент госпитализации

Ферменты		Возраст			
		20-37 (n=4)	38-47 (n=4)	48-57 (n=8)	58-65 (n=16)
Нейтро- филы	СДГ	101,0 [100,5; 102,0]	98,5 [97,5; 99,5]	98,0 [92,0; 99,0]	98,0 [96,0; 98,5]
	ЛДГ	133,0 [133,0; 134,0]	128,5 [127,0; 130,5]	129,0 [126,5; 132,5]	129,5 [127,5; 132,0]
	Г-6-ФДГ	157,0 [153,0; 159,5]	156,5 [155,0; 157,0]	157,0 [153,5; 158,5]	155,5 [153,5; 158,0]
Моно- циты	СДГ	92,0 [89,5; 94,5]	90,0 [88,5; 93,0]	92,0 [90,5; 94,5]	91,5 [89,0; 96,0]
	ЛДГ	102,0 [100,0; 106,0]	102,5 [101,5; 104,0]	103,5 [101,0; 105,5]	102,5 [100,5; 104,5]
	Г-6-ФДГ	123,5 [122,0; 124,5]	121,5 [120,5; 122,5]	123,5 [121,0; 124,5]	120,5 [119,0; 123,5]

Примечание: $p > 0,05$ - при сравнении пациентов в разных возрастных категориях.

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий в степени активности ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови по полу, возрасту, а также критерию серопозитивности/серонегативности.

3.3.2 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови больных с ревматоидным артритом в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии

Далее мы проанализировали активность окислительно-восстановительных ферментов периферической крови в зависимости от базисной противовоспалительной терапии.

Анализ данных таблицы 63 показал, что средние значения ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови пациентов, которые на момент поступления в стационар не получали иммуносупрессивную терапию, значительно выше, чем у соответствующей группы пациентов, получавших такую терапию.

Таблица 63 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии при поступлении в стационар

БПВП	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
РА на «базисной терапии» (n=63)	48,0 [44,0; 50,0]* **	53,0 [46,0; 54,0]* **	65,0 [58,0; 66,0]* **	47,0 [41,0; 50,0]* **	45,0 [39,0; 47,0]* **	39,0 [32,0; 40,0]* **
Степень реакции	б			а		
РА «первичные» (n= 32)	98,0 [96,5; 99,0]**	130,5 [127,0; 133,0]**	156,0 [154,0; 158,0]**	91,5 [89,0; 95,0]**	103,0 [101,0; 105,0]**	122,0 [120,0; 124,0]**
р	0,00001	0,00002	0,00002	0,00001	0,00002	0,00001
Степень реакции	в			б		
Контроль	15,07±0,35	20,25±0,80	34,97±0,33	20,27±0,51	14,98±0,38	15,15±0,51

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении пациентов на «базисной терапии» и «первичных пациентов».

** $p < 0,05$ - при сравнении между активностью ферментов моноцитов и нейтрофилов обеих групп и показателями активности ферментов группы контроля.

СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками степени «б» у пациентов с ревматоидным артритом на «базисной терапии», в то время как у пациентов с ревматоидным артритом, не получавших иммуносупрессивную терапию при поступлении в стационар, средний цитохимический показатель всех ферментов формировался клетками высокой степени активности – степень «в». В отношении моноцитов СЦП всех ферментов в первой группе сформирован клетками типа «а» (низкая степень активности), у пациентов, не получавших БПВП – клетками средней степени активности (типа «б»).

Далее мы проанализировали средний цитохимический показатель всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови пациентов с ревматоидным артритом после курса стационарного лечения, включавшего в себя нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 64 – Активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии после курса стационарного лечения

БПВП	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
РА на «базисной терапии» (n=63)	48,0 [44,0; 50,0]* **	52,0 [48,0; 53,0]* **	57,0 [50,0; 59,0]* **	26,0 [22,0; 29,0]* **	24,0 [21,0; 26,0]* **	37,0 [33,0; 40,0]**
Степень реакции	б			а		
РА «первичные» (n= 32)	94,0 [91,0; 96,0]**	95,5 [91,5; 97,5]**	84,5 [81,0; 86,5]**	51,0 [49,5; 52,0]**	43,0 [40,5; 44,0]**	38,5 [36,0; 41,0]**
р	0,00001	0,00001	0,00002	0,00001	0,00002	0,06
Степень реакции	а			б		
Контроль	15,07±0,35	20,25±0,80	34,97±0,33	20,27±0,51	14,98±0,38	15,15±0,51

Примечание: *p<0,05- при сравнении пациентов на «базисной терапии» и «первичных пациентов» с РА.

**p<0,05-при сравнении активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови после курса стационарного лечения в обеих группах с активностью ферментов в группе контроля.

Из анализа данных таблицы 64 наблюдается отличие активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови между двумя группами, статистически значимого различия нет только в отношении Г-6-ФДГ моноцитов.

У пациентов, которые получали БПВП после курса стационарного лечения, СЦП всех ферментов нейтрофилов и моноцитов также представлен клетками степени «б» и «а» соответственно, в то время как у пациентов, не получавших ранее иммуносупрессивную терапию после курса стационарного лечения, СЦП всех ферментов нейтрофилов формировался уже клетками степени «а», в случае с моноцитами СЦП ферментов также формировался клетками средней степени активности, как и до курса стационарного лечения.

Приводим клинические примеры.

Клинический пример №4

Больная И., 50 лет, состоит на учете у ревматолога с диагнозом: Серопозитивный ревматоидный артрит, поздняя стадия, активность 3, DAS 28-6,2, эрозивный (рентгенологическая стадия 3) с системными проявлениями: перикардит (в анамнезе), капиллярит (АЦЦП+, РФ+) ФКЗ.

Считает себя больной с декабря 2013 года, когда впервые появились отечность кистей и стоп, утренняя скованность в течение 3 часов. В январе того же года госпитализирована в ревматологическое отделение, выписана с хорошим эффектом. Получала 5 мг метипреда, затем ГКС был отменен. На данный момент получает метотрексат 15 мг в неделю, фолиевую кислоту, НПВС. Ежегодно госпитализируется в ревматологическое отделение.

На момент осмотра находилась на лечении в ревматологическом отделении.

При поступлении объективно состоянии удовлетворительное. Температура 36,6°С. Лимфатические узлы не увеличены. Походка шадящая, передвигается с трудом. Самообслуживание затруднено: трудно самостоятельно одеться, причесаться. Хват нарушен. Кисти в кулак собирает на 70%. Симптом поперечного сжатия кистей и стоп положительный с обеих сторон. Гипотрофия тенара, гипотенара, межкостных мышц. Тонус мышц снижен в кистях.

Видимые деформации: периартикулярная инфильтрация лучезапястных, 2-3 проксимальных межфаланговых суставов кистей, умеренно пястно-фаланговых суставов кистей, голеностопных, больше слева, плюсне-фаланговых суставов. Симптом баллотации надколенников отрицательный с обеих сторон.

Движения в суставах ограничены:

- лучезапястные: сгибание 20°, разгибание 20°, НФС 2, объем 16 см
- коленные: слева: сгибание 90°, разгибание 170° НФС 2, объем 42 см, справа: сгибание 60°, разгибание 175° НФС 1, объем 41 см
- плечевые: сгибание 80°, разгибание 15°, отведение 80° НФС 3
- голеностопные: сгибание 100°, разгибание 85°, НФС 3, объем 16 см.

Симптомы на сакроилеит отрицательные с обеих сторон.

Пальпация суставов болезненна: мелких суставов кистей и стоп, плечевых, лучезапястных, голеностопных.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 17 в мин., одышки нет. Тоны сердца приглушены, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 70 в мин. АД 135/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул, диурез в норме.

Обследование:

ОАК: эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 140 г/л, тромбоциты 231×10^9 /л, лейкоциты $8,8 \times 10^9$ /л (лейкоформула без особенностей), СОЭ 25 мм/час (отмечено повышение СОЭ).

ОАМ: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1012, РН 5,4, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпителий 2-4 в поле зрения, лейкоциты 1-2 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 20 Ед/л, АЛТ 13 Ед/л, общ. холестерин 5,1 ммоль/л, РФ 22 МЕ/мл (0-8 МЕ/мл), СРБ 15 мг/л (0-5 мг/л), общ. билирубин 6,6 мкмоль/л, креатинин 51 мкмоль/л, мочевина 4,2 ммоль/л, общ. Са 2,05 ммоль/л, щелочная фосфатаза 56 Ед/л, общ.белок 67 г/л, глюкоза 4,5 ммоль/л (отмечено повышение уровня СРБ, РФ).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиоскопия: Недостаточность аортального клапана I ст., умеренная гипертрофия ЛЖ, сократительная способность миокарда не нарушена.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких нет.

Рентгенография кистей и стоп: признаки ревматоидного артрита 3 ст.

Спирометрия: нарушение вентиляционной функции легких незначительно по рестриктивному типу.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки хронического панкреатита, холецистита, в почках без особенностей.

Гинеколог: миома матки малых размеров (регресс).

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в 1 день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 48,0 у.е. ($N=15,07 \pm 0,35$), ЛДГ 47,2 у.е. ($N=20,25 \pm 0,80$), Г-6-ФДГ 58,1 у.е. ($N=34,97 \pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован

клетками средней степени активности.

Моноциты: СДГ 42,2 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 40,2 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 33,4 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками низкой степени активности.

Отмечается превышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Пациентка прошла курс стационарного лечения, который включал в себя: преднизолон (инъекционно), метотрексат, фолиевая кислота, диклофенак, пентоксифиллин, периартикулярное обкалывание дипроспаном, физиолечение.

По окончании курса стационарного лечения вновь определялась активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови:

Нейтрофилы: СДГ 47,3 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 47,0 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 51,2 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов также сформирован клетками средней степени активности.

Моноциты: СДГ 23,5 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 22,8 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 31,2 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов также сформирован клетками низкой степени активности.

По окончании курса стационарного лечения отмечается значимое снижение активности СДГ и ЛДГ моноцитов, а также небольшое снижение Г-6-ФДГ нейтрофилов, в отношении остальных ферментов динамика незначительна или отсутствует.

Клинический пример №5

Больной Х., 38 лет, состоит на учете у ревматолога с диагнозом: Серонегативный ревматоидный артрит, ранняя стадия, активность 2, DAS 28-4,3 неэрозивный (рентгенологическая стадия I) АЦЦП+, ФКЗ.

Считает себя больным около 3 месяцев, когда впервые появилась боль и отечность лучезапястных, голеностопных суставов, скованность около 2 часов по утрам. Принимал НПВС с хорошим эффектом. Обследован и госпитализирован в ревматологическое отделение ГБУЗ АО «АМОКБ».

На момент осмотра находился на лечении в ревматологическом отделении.

При поступлении объективно состояния удовлетворительное. Температура тела 36,5°C. Лимфатические узлы не увеличены. Походка шагающая. Передвижение самостоятельное, затруднено. Самообслуживание затруднено: трудно самостоятельно одеться. Хват нарушен. Кисти в кулак собирает на 80%. Симптом поперечного сжатия кистей и стоп положительный с обеих сторон. Степень развития мышц удовлетворительная. Тонус мышц в норме.

Видимые деформации: периартикулярная инфильтрация лучезапястных, умеренно пястно-фаланговых суставов кистей, голеностопных. Симптом баллотации надколенников отрицательный с обеих сторон.

Движения в суставах ограничены:

- лучезапястные: сгибание 20°, разгибание 20°, НФС 2, объем 15 см

- голеностопные: сгибание 110°, разгибание 80°, НФС 2, объем 16 см.

Симптомы на сакроилеит отрицательные с обеих сторон.

Пальпация суставов болезненна: мелких суставов кистей и стоп, плечевых, лучезапястных, голеностопных суставах.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 18 в мин., одышки нет. Тоны сердца приглушены, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 74 в мин. АД 125/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный. Стул, диурез в норме.

Обследование:

Общий анализ крови: эритроциты $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 137 г/л, тромбоциты 261×10^9 /л, лейкоциты $7,1 \times 10^9$ /л (лейкоформула без особенностей), СОЭ 22 мм/час (отмечено повышение СОЭ).

Общий анализ мочи: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1015, PH 5,5, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпителий 1-2-3 в поле зрения, лейкоциты 1-2 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 17 Ед/л, АЛТ 23 Ед/л, общ. холестерин 4,8 ммоль/л, РФ 2 МЕ/мл (0-8 МЕ/мл), СРБ 7,2 мг/л (0-5 мг/мл), общ. билирубин 9,7 мкмоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, мочевины 4,4 ммоль/л, общ. Са 2,1 ммоль/л, К 4,1 ммоль/л, Na 141,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 120 Ед/л, общ.белок 62 г/л,

железо сыворотки крови 17,8 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л (отмечено повышение уровня СРБ, РФ).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиоскопия: в левом желудочке дополнительная хорда.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких нет.

Рентгенография кистей и стоп: не исключается ревматоидный полиартрит 1-2 ст.

Спирометрия: Вентиляционная функция легких в пределах нормы.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки хронического панкреатита, холецистита, в почках без особенностей.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в 1 день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 97,2 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 131,1 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 155,5 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками высокой степени активности.

Моноциты: СДГ 92,7 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 104,2 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 123,3 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками средней степени активности.

Отмечается превышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Пациент прошел курс стационарного лечения: преднизолон (инъекционно), сульфосалазин (1000 мг/сут), нимесулид, трентал, физиолечение.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови по окончании курса стационарного лечения:

Нейтрофилы: СДГ 91,0 у.е. ($N=15,07\pm 0,35$), ЛДГ 95,7 у.е. ($N=20,25\pm 0,80$), Г-6-ФДГ 82,3 у.е. ($N=34,97\pm 0,33$). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован

клетками низкой степени активности.

Моноциты: СДГ 51,7 у.е. ($N=20,27\pm 0,51$), ЛДГ 43,2 у.е. ($N=14,98\pm 0,38$), Г-6-ФДГ 40,1 у.е. ($N=15,15\pm 0,51$). СЦП всех ферментов моноцитов также сформирован клетками средней степени активности.

По окончании курса стационарного лечения отмечается значимое снижение активности всех ферментов как нейтрофилов, так и моноцитов, а также переход СЦП ферментов нейтрофилов с высокой степени на низкую.

В качестве базисных противовоспалительных препаратов пациенты с РА получали лефлуномид (20 мг/сут.), метотрексат (15 мг/нед.) и сульфосалазин (1000 мг/сут.). Анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от типа применяемого препарата представлен в таблице 65.

При анализе данных таблицы мы видим, что активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови значимо не отличается в зависимости от типа получаемой базисной терапии.

Таблица 65 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от типа применяемого базисного противовоспалительного препарата

Ферменты		Тип базисной терапии		
		Метотрексат (n=31)	Лефлуномид (n=21)	Сульфосалазин (n=11)
Нейтро- филы	СДГ	49,0 [48,0; 50,0]	47,0 [44,0; 49,0]	41,0 [40,0; 50,0]
	ЛДГ	54,0 [52,0; 55,0]	53,0 [46,0; 54,0]	46,0 [43,0; 54,0]
	Г-6-ФДГ	65,0 [63,0; 66,0]	65,0 [57,0; 66,0]	56,0 [56,0; 66,0]
Моно- циты	СДГ	48,0 [46,0; 50,0]	48,0 [41,0; 50,0]	44,0 [39,0; 47,0]
	ЛДГ	46,0 [44,0; 47,0]	44,0 [39,0; 47,0]	38,0 [37,0; 46,0]
	Г-6-ФДГ	39,0 [38,0; 41,0]	38,0 [31,0; 40,0]	35,0 [30,0; 38,0]

Примечание: $p>0,05$ - при сравнении групп между собой.

Сравним активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА «первичных» и на «базисной терапии» до и после стационарного лечения.

При анализе данных таблицы 66 обращает на себя внимание динамика активности ферментов нейтрофилов и моноцитов у пациентов, которые на момент поступления в стационар не получали БПВП.

Таблица 66 – Динамика активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом до и после курса стационарного лечения

Ферменты (n=63) РА на «базисной терапии»		До стационарного лечения	После стационарно- го лечения	P (до/после)
Нейтрофилы	СДГ	48,0 [44,0; 50,0]	48,0 [44,0; 50,0]	0,33
	ЛДГ	53,0 [46,0; 54,0]	52,0 [48,0; 53,0]	0,15
	Г-6-ФДГ	65,0 [58,0; 66,0]	57,0 [50,0; 59,0]	0,001
Моноциты	СДГ	47,0 [41,0; 50,0]	26,0 [22,0; 29,0]	0,0002
	ЛДГ	45,0 [39,0; 47,0]	24,0 [21,0; 26,0]	0,0002
	Г-6-ФДГ	39,0 [32,0; 40,0]	37,0 [33,0; 40,0]	0,11
Ферменты (n=32) РА «первичные»				
Нейтрофилы	СДГ	98,0 [96,5; 99,0]	94,0 [91,0; 96,0]	0,001
	ЛДГ	130,5 [127,0; 133,0]	95,5 [91,5; 97,5]	0,00001
	Г-6-ФДГ	156,0 [154,0; 158,0]	84,5 [81,0; 86,5]	0,00001
Моноциты	СДГ	91,5 [89,0; 95,0]	51,0 [49,5; 52,0]	0,0002
	ЛДГ	103,0 [101,0; 105,0]	43,0 [40,5; 44,0]	0,00001
	Г-6-ФДГ	122,0 [120,0; 124,0]	38,5 [36,0; 41,0]	0,00001

У пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию на момент поступления в стационар, статистически значимо снижалась активность ферментов моноцитов, кроме Г-6-ФДГ, говоря о нейтрофилах, снижение активности продемонстрировала только Г-6-ФДГ, средние значения СДГ и ЛДГ до и после курса стационарного лечения остались неизменными.

Отдельно рассмотрим степень влияния терапии генно-инженерными биологическими препаратами, а именно ритуксимабом и инфликсимабом, на активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Терапевтический эффект инфликсимаба на пациентов с РА обусловлен его влиянием на синтез провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и моноцитами. Это проявляется в подавлении им синтеза медиаторов воспаления, блокировании деструкции костной и хрящевой ткани, миграции клеток неспецифического иммунитета в очаг воспаления, подавлении неоангиогенеза, нормализации функции Т-регуляторных клеток [80].

РТМ – химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [67,

144]. Это приводит к сокращению активности аутореактивных В-клеток, активации Т-регуляторных клеток, снижению синтеза провоспалительных медиаторов [3].

Таких пациентов с РА в Астраханской области на момент проведения исследования было четверо (2 на терапии ритуксимабом и 2-инфликсимабом). У каждого пациента была взята кровь до и после терапии ГИБП (через 1 сутки после введения препарата).

Данные, отражающие влияние инфликсимаба и ритуксимаба на метаболическую активность нейтрофилов и моноцитов крови пациентов с РА отражены в таблице 67.

Анализируя данные таблицы, видно, что активность всех ферментов нейтрофилов и СДГ, ЛДГ моноцитов значительно снизилась уже через сутки после введения препарата.

Таблица 67 – Динамика ферментов нейтрофилов и моноцитов крови до и после терапии генно-инженерными биологическими препаратами

ГИБП	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
До терапии ГИБП	45,0 [44,0; 46,0]* **	51,0 [50,0; 52,0]* **	63,0 [60,0; 64,0]* **	44,0 [41,0; 45,0]* **	41,0 [40,0; 43,0]* **	34,0 [34,0; 35,0]* **
Степень реакции	б			а		
После терапии ГИБП	28,0 [26,0; 28,0]**	25,0 [24,0; 25,0]**	41,0 [40,0; 42,0]**	23,0 [22,0; 25,0]**	21,0 [20,0; 23,0]**	36,0 [33,0; 36,0]**
р	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,58
Степень реакции	а			а		
Контроль	15,07±0,35	20,25±0,80	34,97±0,33	20,27±0,51	14,98±0,38	15,15±0,51

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении до и после инфузии ГИБП.

** $p < 0,05$ - при сравнении активности ферментов до и после инфузии ГИБП с активностью ферментов в группе контроля ($p < 0,05$).

Также обращает на себя внимание тот факт, что СЦП ферментов нейтрофилов до инфузии ГИБП был представлен клетками средней степени активности, а уже через сутки – низкой степени активности. СЦП всех ферментов моноцитов как до, так и после инфузии ГИБП был сформирован клетками степени «а». Это

свидетельствует о быстром стабилизирующем влиянии терапии ГИБП на активность вышеуказанных ферментов, хотя они и не достигли нормальных значений, но максимально приблизились к таковым, особенно если сравнить их с аналогичными показателями активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов, получавших терапию БПВП до поступления в стационар и после стационарного лечения.

В таблице 68 представлены сравнительные данные активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА, получавших БПВП и находящихся на терапии ГИБП.

Анализируя данные таблицы 68, видно, что активность ферментов в обеих группах до стационарного лечения практически не различается. Это объясняется тем, что пациенты, получающие терапию ГИБП, также находятся на терапии иммуносупрессорами.

Таблица 68 – Сравнительный анализ между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом на базисной терапии и на терапии генно-инженерными биологическими препаратами до и после стационарного лечения

Тип базисной терапии	До/после стационарного лечения	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
		СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
Пациенты на терапии БПВП (n=63)	до	48,0 [44,0; 50,0]	53,0 [46,0; 54,0]	65,0 [58,0; 66,0]	47,0 [41,0; 50,0]	45,0 [39,0; 47,0]	39,0 [32,0; 40,0]
	после	48,0 [44,0; 50,0]*	52,0 [48,0; 53,0]*	57,0 [50,0; 59,0]*	26,0 [22,0; 29,0]	24,0 [21,0; 26,0]	37,0 [33,0; 40,0]
Пациенты на ГИБП (n=4)	до	45,0 [44,0; 46,0]	51,0 [50,0; 52,0]	63,0 [60,0; 64,0]	44,0 [41,0; 45,0]	41,0 [40,0; 43,0]	34,0 [34,0; 35,0]
	после	28,0 [26,0; 28,0]	25,0 [24,0; 25,0]	41,0 [40,0; 42,0]	23,0 [22,0; 25,0]	21,0 [20,0; 23,0]	36,0 [33,0; 36,0]

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении пациентов на терапии БПВП и ГИБП после курса стационарного лечения.

Различаются показатели активности ферментов нейтрофилов в группе, находящейся на терапии базисными противовоспалительными препаратами после двухнедельного курса НПВС, иммуносупрессоров и ГКС и в группе на терапии генно-инженерными биологическими препаратами после инфузии ритуксимаба и инфликсимаба ($p < 0,05$), медианы ферментов моноцитов в двух группах практически не различаются.

3.3.3 Связь гематологических показателей с активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом

Интерес представляет анализ гематологических показателей, в частности ОАК, СРБ, как до стационарного лечения, так и после.

Таблица 69 – Гематологические показатели в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии на момент поступления в стационар

Базисная терапия	Эритроциты	Нь	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ
р	0,20	0,10	0,001	0,05	0,22	0,04
На базисе (n=63)	4,1 [3,8; 4,5]	119,0 [107,0; 133,0]	6,5 [5,3; 8,1]	293,0 [234,0; 354,0]	26,0 [14,0; 41,0]	9,6 [3,4; 28,7]
Без базиса (n=32)	4,05 [3,55; 4,38]	112,5 [103,5; 127,5]	8,05 [6,75; 8,95]	332,0 [292,5; 412,0]	27,0 [19,5; 44,0]	15,0 [10,8; 35,3]

Из данных таблицы видно, что в двух группах статистически значимо различаются такие показатели, как лейкоциты и СРБ.

Так, медиана СРБ у пациентов, не получающих БПВП, – 15,0 мг/л, в то время как у пациентов, находящихся на базисной терапии в течение нескольких лет уровень СРБ хоть и превышает норму, но на порядок ниже.

В обеих группах количество лейкоцитов в норме, хотя в группе пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию, количество лейкоцитов приближается к верхней границе нормы.

Таблица 70 – Гематологические показатели в зависимости от базисного противовоспалительного препарата после курса стационарного лечения

Базисная терапия	Эритроциты	Нв	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ
р	0,13	0,03	0,50	0,16	0,08	0,03
На базисе (n=63)	4,4 [4,1; 4,6]	128,0 [118,0; 136,0]	8,2 [6,9; 10,3]	299,0 [240,0; 330,0]	16,0 [8,0; 26,0]	7,1 [2,5; 14,7]
Без базиса (n=32)	4,3 [3,95; 4,6]	121,0 [112,5; 132,0]	8,7 [7,3; 10,9]	316,0 [279,5; 361,0]	20,0 [12,5; 30,5]	10,0 [6,9; 18,4]

По окончании курса стационарного лечения наблюдаются статистически значимые различия в уровне Нв: так, медиана Нв пациентов, находящихся на терапии БПВП, 128г/л против медианы Нв 121г/л пациентов, не получавших ранее иммуносупрессивную терапию. Также статистически значимо различается показатель СРБ ($p=0,03$).

Далее рассмотрим динамику гематологических показателей до и после курса стационарного лечения в обеих группах.

Таблица 71 – Динамика гематологических показателей до и после стационарного лечения у пациентов ревматоидным артритом, находящихся на базисной терапии

Гематологические показатели РА на «базисной терапии» (n=63)	До стационарного лечения	После стационарного лечения	р
Эритроциты	4,1 [3,8; 4,5]	4,4 [4,1; 4,6]	0,0001
Нв	119,0 [107,0; 133,0]	128,0 [118,0; 136,0]	0,0001
Лейкоциты	6,5 [5,3; 8,1]	8,2 [6,9; 10,3]	0,0001
Тромбоциты	293,0 [234,0; 354,0]	299,0 [240,0; 330,0]	0,20
СОЭ	26,0 [14,0; 41,0]	16,0 [8,0; 26,0]	0,00001
СРБ	9,6 [3,4; 28,7]	7,1 [2,5; 14,7]	0,00001

Анализируя данные таблицы 71, мы видим статистически значимые различия по показателям уровня эритроцитов, Нв, лейкоцитов, СОЭ и СРБ, по среднему значению уровня тромбоцитов обе группы сопоставимы.

Тенденция к увеличению количества эритроцитов и уровня Нв после курса стационарного лечения объясняется влиянием ГКС, которые являются неотъем-

лемой частью терапии РА в стационарных условиях в активную фазу заболевания. Рост уровня лейкоцитов обусловлен также влиянием ГКС терапии. Снижение уровней СОЭ и СРБ свидетельствует в пользу снижения лабораторной активности заболевания.

Таблица 72 – Динамика гематологических показателей до и после стационарного лечения у «первичных пациентов» с ревматоидным артритом

Гематологические показатели «первичных пациентов» с РА (n=32)	До стационарного лечения	После стационарного лечения	p
Эритроциты	4,05 [3,55; 4,38]	4,26 [3,95; 4,55]	0,0001
Нь	112,5 [103,5; 127,5]	121,0 [112,5; 132,0]	0,0001
Лейкоциты	8,05 [6,75; 8,95]	8,7 [7,3; 10,85]	0,00001
Тромбоциты	332,0 [292,5; 412,0]	316,0 [279,5; 361,0]	0,0002
СОЭ	27,0 [19,5; 44,0]	20,0 [12,5; 30,5]	0,0001
СРБ	15,0 [10,8; 35,3]	10,05 [6,85; 18,35]	0,00001

Анализируя результаты, мы наблюдаем статистически значимое различие всех гематологических показателей до и после курса стационарного лечения.

В таблице 73 представлена корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА, находящихся на иммуносупрессивной терапии до курса стационарного лечения.

Таблица 73 – Корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом на «базисной терапии» при поступлении в стационар

Ферменты	СДГ моноцитов	ЛДГ моноцитов	Г-б-ФДГ моноцитов
СДГ нейтрофилов	0,77	0,77	0,78
ЛДГ нейтрофилов	0,74	0,71	0,70
Г-б-ФДГ нейтрофилов	0,75	0,75	0,74

В таблице 74 представлена корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом, не получавших базисную иммуносупрессивную терапию до курса стационарного лечения.

Таблица 74 – Корреляционная связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у «первичных пациентов» с ревматоидным артритом на момент госпитализации

Ферменты	СДГ моноцитов	ЛДГ моноцитов	Г-6-ФДГ моноцитов
СДГ нейтрофилов	0,87	0,86	0,91
ЛДГ нейтрофилов	0,83	0,87	0,88
Г-6-ФДГ нейтрофилов	0,94	0,94	0,95

В таблицах 73 и 74 выявляется схожая тенденция: существует положительная сильная корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

В таблице 75 и 76 представлены корреляционные связи между активностью внутриклеточных ферментов нейтрофилов и моноцитов, гематологическими показателями и DAS-28.

Таблица 75 – Корреляционная связь между ферментами нейтрофилов и моноцитов, гематологическими показателями и DAS-28 у пациентов «на базисной терапии» при поступлении в стационар (n=63)

Ферменты		Эритроциты	Нб	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ	DAS-28
Нейтрофилы	СДГ	-0,34	-0,39	0,04	0,23	0,71	0,57	0,72
	ЛДГ	-0,36	-0,39	0,06	0,22	0,60	0,52	0,60
	Г-6-ФДГ	-0,33	-0,39	-0,11	0,19	0,55	0,52	0,53
Моноциты	СДГ	-0,26	-0,28	-0,03	0,07	0,55	0,12	0,55
	ЛДГ	-0,34	-0,34	0,07	0,20	0,50	0,17	0,64
	Г-6-ФДГ	-0,19	-0,28	0,00	0,23	0,51	0,15	0,62
DAS-28		-0,52	-0,63	0,29	0,61	0,91	0,57	1,00

Таблица 76 – Корреляционная связь между ферментами нейтрофилов и моноцитов, гематологическими показателями и DAS-28 у «первичных пациентов» с ревматоидным артритом при поступлении в стационар (n=32)

Ферменты		Эритроциты	Нб	Лейкоциты	Тромбоциты	СОЭ	СРБ	DAS-28
Нейтрофилы	СДГ	-0,27	-0,09	-0,21	-0,13	0,75	0,57	0,79
	ЛДГ	0,10	0,07	-0,16	-0,24	0,65	0,57	0,63
	Г-6-ФДГ	-0,35	-0,33	-0,03	0,17	0,56	0,54	0,58
Моноциты	СДГ	0,22	0,07	0,33	0,15	0,57	0,09	0,60
	ЛДГ	-0,03	-0,30	0,15	0,33	0,53	0,16	0,67
	Г-6-ФДГ	-0,10	-0,19	-0,22	0,07	0,56	0,16	0,64
DAS-28		-0,51	-0,63	0,29	0,62	0,95	0,57	1,00

Выявлена сильная положительная корреляция между СДГ нейтрофилов и уровнем СОЭ, корреляция между другими ферментами нейтрофилов и моноцитов крови и СОЭ расценивается как средняя. Корреляция средней силы также существует между окислительно-восстановительными ферментами нейтрофилов и СРБ, в отношении ферментов моноцитов корреляции с СРБ нет.

Обнаружена сильная положительная корреляционная связь между СДГ нейтрофилов и DAS-28, остальные ферменты нейтрофилов и моноцитов имеют с DAS-28 корреляционную связь средней силы. Поскольку активность РА определяется индексом DAS-28, подобные корреляционные связи объясняют четкую зависимость активности заболевания с активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Ожидаема отрицательная корреляция средней силы между DAS-28, уровнем эритроцитов и Hb и положительная корреляция средней силы между DAS-28 и уровнем тромбоцитов, поскольку анемия и тромбоцитоз являются системными гематологическими проявлениями РА. Наличие очень высокой положительной корреляции между DAS-28 и уровнем СОЭ и положительной корреляционной связи средней силы между DAS-28 и уровнем СРБ вполне естественно, ведь расчет DAS-28 включает в себя и уровень СОЭ, а в некоторых модификациях и уровень СРБ.

3.3.4 Зависимость активности окислительно-восстановительных ферментов и гематологических показателей от уровня DAS-28 у пациентов с ревматоидным артритом после курса стационарного лечения

В таблице 77 представлена активность РА по уровню DAS-28 до и после стационарного лечения.

Таблица 77 – Динамика DAS-28 до и после курса стационарного лечения

DAS-28	До стационарного лечения	После стационарного лечения	p
РА на базисной терапии (n=63)	6,53 [5,08; 7,05]	3,15 [2,61; 3,45]	0,00001
РА без базисной терапии (n=32)	6,98 [6,28; 7,32]	3,33 [3,03; 3,61]	0,00001

Определено статистически значимое снижение активности РА после курса стационарного лечения. У «первичных» пациентов медиана DAS-28= 3,33 (>3,2), этот показатель характеризует среднюю степень активности, в то время как у пациентов на «базисной» терапии медиана DAS-28 составляет 3,15(<3,2), этот показатель характеризует низкую степень активности. Это объясняется изначально более высокой степенью клинико-лабораторной активности «первичных» пациентов по сравнению с пациентами, которые получали БПВП до госпитализации в стационар.

Корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и уровнем DAS-28 после стационарного лечения отражена в таблице 78.

Таблица 78 – Корреляционная связь между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и уровнем DAS-28 после курса стационарного лечения

Ферменты	DAS-28	
	Есть базис	Нет базиса
СДГ нейтрофилов	0,67	0,72
ЛДГ нейтрофилов	0,62	0,70
Г-6-ФДГ нейтрофилов	0,58	0,73
СДГ моноцитов	0,55	0,74
ЛДГ моноцитов	0,54	0,73
Г-6-ФДГ моноцитов	0,51	0,72

Выявлена сильная положительная корреляция между всеми ферментами и уровнем DAS-28 у «первичных» пациентов и положительная связь средней силы между соответствующими показателями у пациентов, получавших БПВП до госпитализации в стационар.

Далее мы определяли динамику индекса ВАШ до и после лечения в зависимости от базисной терапии.

Таблица 79 – Динамика индекса ВАШ до и после курса стационарного лечения

Базисная терапия	ВАШ	
	До лечения	После лечения
Есть базис (n=63)	55,0 [40,0; 60,0]*	20,0 [15,0; 25,0]
Нет базиса (n=32)	60,0 [42,5; 67,5]*	22,5 [17,5; 30,0]

Примечание:* $p < 0,05$ - при сравнении уровня ВАШ до и после лечения в обеих группах пациентов.

До курса стационарного лечения пациенты обеих групп расценивали боль как умеренную или сильную, после курса лечения в условиях стационара боль оценивалась как слабая или отсутствовала также в обеих группах.

Далее у пациентов с РА после курса стационарного лечения мы определили взаимосвязь между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, гематологическими показателями и уровнем DAS-28.

Таблица 80 – Связь активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, гематологических показателей со степенью активности заболевания после курса стационарного лечения

Базисная терапия	Ферменты						Гематологические показатели		Активность РА
	Нейтрофилы			Моноциты			СОЭ	СРБ	
РА на «базисной терапии»	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ			
Ремиссия (n= 13)	41,0 [40,0; 41,0]	44,0 [43,0; 46,0]	48,0 [47,0; 50,0]	21,0 [20,0; 22,0]	18,0 [17,0; 19,0]	30,0 [30,0; 31,0]	5,0 [4,0; 7,0]	2,0 [1,4; 5,2]	2,4 [2,2; 2,5]
Низкая ст. акт (n=20)	47,0 [43,5; 48,0]	52 [48,5; 53,5]	58,0 [53,0; 59,0]	27,0 [22,5; 30,5]	24,0 [20,0; 26,0]	37,5 [34,0; 40,0]	11,5 [10,0; 15,5]	4,1 [1,2; 6,9]	2,9 [2,7; 3,0]
Средняя ст. акт. (n=30)	49,0 [48,0; 50,0]	53,0 [52,0; 54,0]	58,0 [57,0; 59,0]	27,5 [26,0; 31,0]	25,5 [24,0; 27,0]	38,0 [37,0; 40,0]	26,5 [18,0; 29,0]	13,4 [7,1; 20,2]	3,5 [3,4 3,7]
РА «первичные»									
Ремиссия (n=2)	92,0 [88,0; 96,0]*	94,0 [90,0; 98,0]*	82,0 [78,0; 86,0]*	49,5 [46,0; 53,0]*	42,5 [38,0; 47,0]*	37,5 [35,0; 40,0]	3,5 [3,0; 4,0]	5,7 [4,1; 7,3]	2,37 [2,32; 2,43]
Низкая ст. акт. (n=12)	94,5 [91,5; 95,5]**	97,0 [93,5; 98,0]**	85,5 [83,0; 87,0]**	52,0 [50,0; 54,0]**	45,0 [41,5; 46,0]**	40,0 [37,0; 42,0]**	15,0 [10,0; 15,5]	8,6 [4,8; 11,2]	3,03 [2,96; 3,12]
Средняя ст. акт. (n=18)	97,0 [96,0; 98,0]***	99,0 [98,0; 99,0]***	88,0 [87,0; 88,0]***	55,0 [54,0; 56,0]***	47,0 [46,0; 48,0]***	43,0 [42,0; 44,0]	29,5 [21,0; 34,0]	12,7 [7,8; 23,4]	3,5 [3,4; 3,7]

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между пациентами на «базисной терапии» и «первичными пациентами» в ремиссии.

** $p < 0,05$ - при сравнении между пациентами на «базисной терапии» и «первичными пациентами» с низкой степенью активности.

*** $p < 0,05$ - при сравнении между пациентами на «базисной терапии» и «первичными пациентами» со средней степенью активности.

Пациентов, достигших ремиссии на основании показателя DAS-28, мало, но, несмотря на нормальный уровень СОЭ у таких пациентов, нормализации активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови не произошло, поэтому говорить о полноценной ремиссии преждевременно. Таким образом, определение активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови является более чувствительным цитохимическим маркером активности РА.

3.4 Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, ревматоидным артритом и язвенным колитом

Сравним показатели метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови пациентов с ЯК и БК.

Таблица 81 – Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, находящихся на базисной иммуносупрессивной терапии до и после курса стационарного лечения

ВЗК	Стационарное лечение	Ферменты нейтрофилов			Ферменты моноцитов		
		СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
БК (n=20)	До	95,0 [92,0; 99,0]*	70,0 [65,0; 74,0]*	73,0 [71,0; 78,0]*	282,0 [277,0; 285,0]*	279,0 [276,0; 285,0]*	269,0 [266,0; 274,0]*
	После	87,0 [85,0; 91,0]**	58,0 [56,0; 65,0]**	69,0 [67,0; 74,0]**	118,0 [114,0; 123,0]**	130,0 [128,0; 135,0]**	215,0 [213,0; 220,0]**
ЯК (n=26)	До	105,5 [101,0; 108,0]	113,5 [110,0; 117,0]	150,0 [146,0; 152,0]	74 [68,0; 76,0]	54,0 [48,0; 57,0]	65,5 [60,0; 68,0]
	После	93,5 [90,0; 96,0]	92,0 [88,0; 94,0]	89,0 [86,0; 92,0]	30,0 [26,0; 34,0]	38,0 [34,0; 44,0]	29,5 [25,0; 33,0]

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении пациентов с БК и ЯК до курса стационарного лечения.

** $p < 0,05$ - при сравнении пациентов с БК и ЯК после курса стационарного лечения.

Как видно из данных таблицы, активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ЯК и БК достоверно различается. У пациентов с БК значительно активней отреагировали СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ моноцитов, в случае с ЯК тенденция обратная – ярче представлена активность ферментов нейтрофилов.

Сравним степень активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА и ЯК.

Таблица 82 – Сравнительный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом и язвенным колитом до и после курса стационарного лечения

РА/ЯК	Стационарное лечение	Нейтрофилы			Моноциты		
		СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ
РА на «базисной терапии» (n=63)	До	48,0 [44,0; 50,0]*	53,0 [46,0; 54,0]*	65,0 [58,0; 66,0]*	47,0 [41,0; 50,0]*	45,0 [39,0; 47,0]*	39,0 [32,0; 40,0]*
	После	48,0 [44,0; 50,0]**	52,0 [48,0; 53,0]**	57,0 [50,0; 59,0]**	26,0 [22,0; 29,0]**	24,0 [21,0; 26,0]**	37,0 [33,0; 40,0]**
ЯК на «базисной терапии» (n=26)	До	105,5 [101,0; 108,0]	113,5 [110,0; 117,0]	150,0 [146,0; 152,0]	74,0 [68,0; 76,0]	54,0 [48,0; 57,0]	65,5 [60,0; 68,0]
	После	93,5 [90,0; 96,0]	92,0 [88,0; 94,0]	89,0 [86,0; 92,0]	30,0 [26,0; 34,0]	38,0 [34,0; 44,0]	29,5 [25,0; 33,0]
РА «первичные» (n=32)	До	98,0 [96,5; 99,0]*	130,5 [127,0; 133,0]*	156,0 [154,0; 158,0]	91,5 [89,0; 95,0]*	103,0 [101,0; 105,0]*	122,0 [120,0; 124,0]*
	После	94,0 [91,0; 96,0]**	95,5 [91,5; 97,5]	84,5 [81,0; 86,5]**	51,0 [49,5; 52,0]**	43,0 [40,5; 44,0]	38,5 [36,0; 41,0]
ЯК «первичные» (n=23)	До	111,0 [108,0; 115,0]	119,0 [116,0; 123,0]	155,0 [152,0; 159,0]	79,0 [76,0; 83,0]	58,0 [56,0; 63,0]	69,0 [66,0; 74,0]
	После	100,0 [96,0; 103,0]	96,0 [94,0; 100,0]	95,0 [92,0; 99,0]	36,0 [31,0; 40,0]	45,0 [41,0; 48,0]	34,0 [30,0; 38,0]

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении между «первичными пациентами с РА и ЯК, между пациентами на «базисной терапии» с РА и ЯК до курса стационарного лечения.

** $p < 0,05$ - при сравнении между «первичными пациентами с РА и ЯК, между пациентами на «базисной терапии» с РА и ЯК после курса стационарного лечения.

При сравнении активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА и ЯК, находящихся на терапии БПВП до курса стационарного лечения, заметно, что более активно проявили себя нейтрофилы, причем СЦП всех ферментов нейтрофилов при ЯК превышает таковые значения при РА. И в том, и в другом случае из всех ферментов активнее всего отреагировала Г-б-ФДГ. По сравнению с нейтрофилами, моноциты отреагировали не так ярко, но заметно, в этом отношении более очевидно у пациентов с ЯК. После курса стационарного лечения ни у пациентов с РА, ни у пациентов с ЯК не отмечалась нормализация активности ферментов, хотя видна тенденция к нормализации.

При сравнении активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ревматоидным артритом и язвенным колитом, не получавших базисную иммуносупрессивную терапию, наблюдается одновременно высокая активность ферментов, как нейтрофилов, так и моноцитов, но в большей степени нейтрофилов. В нейтрофилах самую высокую активность продемонстрировала Г-б-ФДГ.

После курса стационарного лечения также не наблюдается полной нормализации активности всех ферментов, хотя есть явная тенденция к снижению активности ферментов.

3.5. Оценка влияния метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови на вероятность развития язвенного колита и болезни Крона

Ранее было показано, что активность всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов достоверно различаются между собой и по сравнению с нормой, кроме того ферменты коррелируют между собой. Используя критерий χ^2 , была произведена оценка значимости каждого фермента нейтрофилов и моноцитов в расчете риска развития язвенного колита и болезни Крона.

Результаты анализа представлены в таблице 83.

Таблица 83 – Оценка риска развития язвенного колита и болезни Крона в зависимости от метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови

Группа	Фактор (у.е.)	Наличие ВЗК		Изменение риск (95% ДИ)	Уровень P (df=1)	χ^2
		Фактор:нет Частота (абс. риск)	Фактор: есть Частота (абс. риск)			
ЯК	Нейтрофилы					
	СДГ \geq 99,0	2 (4,8%)	47 (97,7%)	93,2	<0,0001	78,3
	ЛДГ \geq 90,0	2 (4,8%)	47 (97,9%)	93,2	<0,0001	78,3
	Г-6-ФДГ \geq 120,0	2 (4,8%)	47 (97,9%)	93,2	<0,0001	78,3
	Моноциты					
	50,0 < СДГ < 100,0	1 (2,4%)	48 (98%)	95,5	<0,0001	82,1
	40,0 < ЛДГ < 100,0	1 (2,4%)	48 (98%)	95,5	<0,0001	82,1
	50,0 < Г-6-ФДГ < 100,0	2 (4,8 %)	47 (97,9%)	93,2	<0,0001	78,3
БК	Нейтрофилы					
	88,0 < СДГ < 99,0	1 (5,0%)	19 (95%)	90	<0,0001	32,4
	60,0 < ЛДГ < 90,0	1 (5,0%)	19 (95%)	90	<0,0001	32,4
	50,0 < Г-6-ФДГ < 120,0	1 (5,0%)	19 (95%)	90	<0,0001	32,4
	Моноциты					
	СДГ \geq 250,0	1 (5,0%)	19 (95%)	90	<0,0001	32,4
	ЛДГ \geq 250,0	1 (5,0%)	19 (95%)	90	<0,0001	32,4
	Г-6-ФДГ \geq 250,0	1 (5,0%)	19 (95%)	90	<0,0001	32,4

Исходя из полученных данных абсолютно все ферменты, как нейтрофилов, так и моноцитов являются значимыми для диагностики ЯК и БК.

Чтобы прогнозировать вероятность развития ЯК или БК, анализируя активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов, мы применили метод «дерево классификации». Суть метода заключается в следующем. В зависимости от значения предикторных переменных (в данном случае ферменты нейтрофилов и моноцитов) можно предсказать принадлежность объектов (пациентов) к конкретному классу категориальной зависимой переменной (ЯК или БК). Мы используем именно этот метод потому, что он позволяет оценить влияние и вклад отдельных переменных поэтапно и на основании этого построить одномерное ветвление (табл. 84).

Таблица 84 – «Дерево решений» для показателя «воспалительные заболевания кишечника»

№	Клетки	Правило	Риск
1	Нейтрофилы (n= 49)	ЯК и СДГ $\geq 99,0$	97,9%
2		ЯК и ЛДГ $\geq 90,0$	97,9%
3		ЯК и Г-6-ФДГ $\geq 120,0$	97,9%
4	Моноциты (n= 49)	ЯК и $50,0 < \text{СДГ} < 100,0$	97,9%
5		ЯК и $40,0 < \text{ЛДГ} < 100,0$	97,9%
6		ЯК и $50,0 < \text{Г-6-ФДГ} < 100,0$	97,9%
7	Нейтрофилы(n=20)	БК и $88,0 < \text{СДГ} < 99,0$	95%
8		БК и $60,0 < \text{ЛДГ} < 90,0$	95%
9		БК и $50,0 < \text{Г-6-ФДГ} < 120,0$	95%
10	Моноциты (n=20)	БК и СДГ $\geq 250,0$	95%
11		БК и ЛДГ $\geq 250,0$	95%
12		БК и Г-6-ФДГ $\geq 250,0$	95%

Если активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов не входит в указанные границы, это означает, что вероятность наличия БК или ЯК у пациента не превышает 5%.

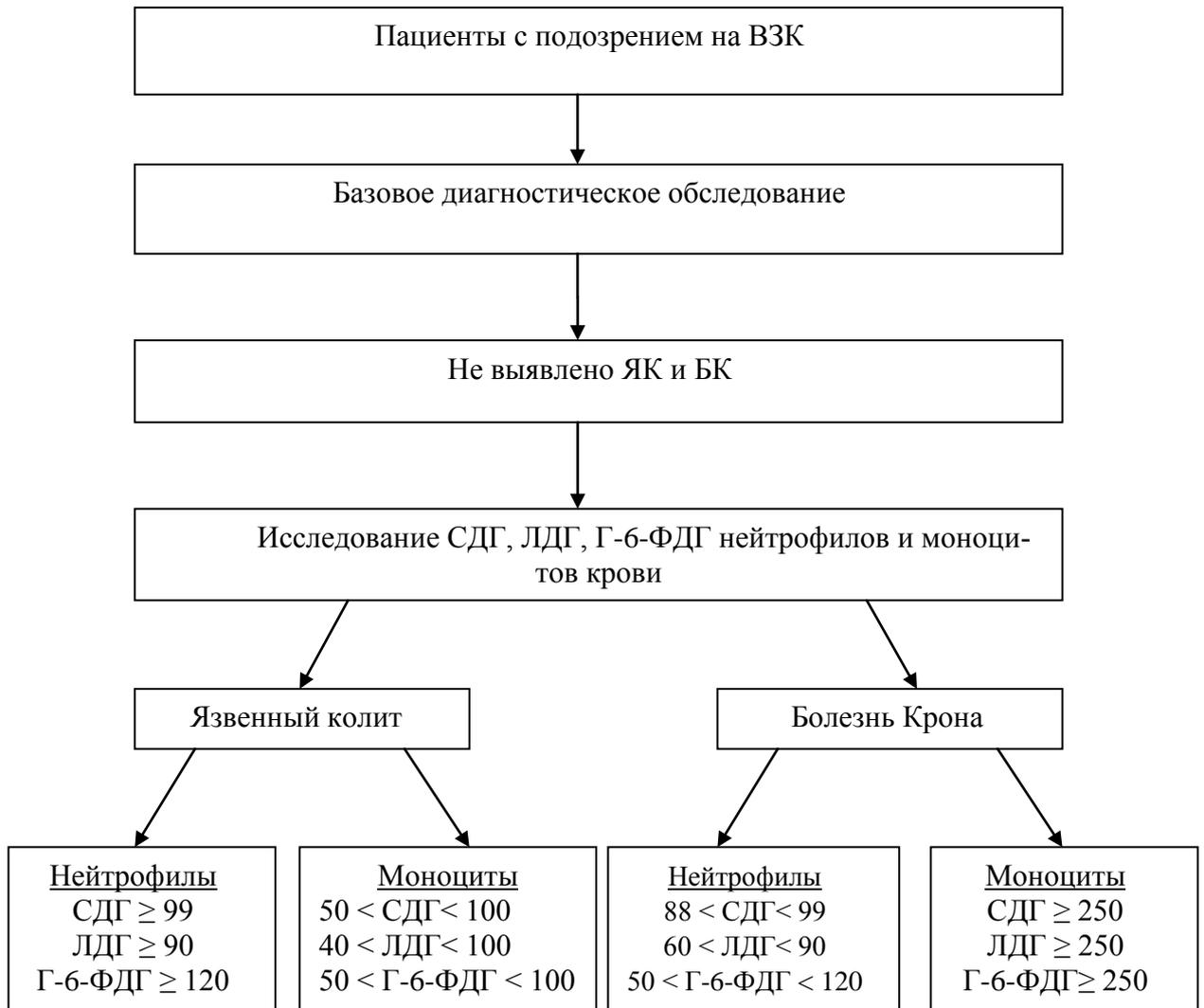
Согласно проведенному ROC-анализу, предложенная модель получилась достаточно удачной (табл. 85): AuROC=0,98, эффективность=97%, это означает, что более 95% всех случаев идентифицированы верно.

Таблица 85 – Показатели адекватности модели

AuROC	0,98
Чувствительность	95,7%
Специфичность	98,3%
Эффективность	97%

Таким образом, после применения метода «дерево классификации» удалось построить простую в использовании и достаточно адекватную модель, с помощью которой можно максимально точно прогнозировать вероятность развития ЯК или БК у пациентов с подозрением на ВЗК.

Алгоритм прогнозирования вероятности развития язвенного колита и болезни Крона



3.5.1. Клинические примеры, показывающие возможность прогнозирования вероятности развития язвенного колита или болезни Крона у пациентов с подозрением на воспалительные заболевания кишечника

Представляем несколько клинических примеров, демонстрирующих важность использования метода «дерево решений» при прогнозе развития язвенного колита или болезни Крона у пациента с подозрением на ВЗК.

Клинический пример №6

Больная М., 26 лет, состоит на учете у гастроэнтеролога с диагнозом: Бо-

лезнь Крона, илеоколит, акт. 2 степени.

Считает себя больной с 18 лет, когда впервые появились боли в животе, учащение стула со слизью до 5 раз в сутки. Обследовалась и лечилась в гастроэнтерологическом отделении, где и был выставлен соответствующий диагноз. Принимает сульфосалазин, преднизолон. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ АО «АМОКБ» в связи с обострением заболевания. На момент осмотра находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении.

При поступлении объективно состояние средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Температура 37,2°C. Лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы нормальной окраски. Слизистые бледные. Телосложение астеническое. Вес 40 кг, рост 165 см.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 17 в мин., одышки нет. Тоны сердца ясные, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 88 в мин. АД 105/65 мм рт. ст. Язык влажный. Обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в мезогастррии, левой подвздошной области. Тонус брюшных мышц нормальный. Симптомы Ортнера-Грекова, Кера, Щеткина-Блюмберга, Мейо-Робсона, Менделя отрицательные. Точки Халатова, Дежардена, Кача, зона Шоффарра-Рише, френikus безболезненны. Печень не увеличена. По Курлову 10x9x7 см. селезенка не пальпируется, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул 4 раз в день, кашицеобразный со слизью. Диурез в норме.

Обследование:

Общий анализ крови: эритроциты $2,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 88 г/л, тромбоциты $314 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,8 \times 10^9/л$ (лимфоциты 32%, моноциты 3%, п/яд.6%, с/яд.64%), СОЭ 28 мм/час (отмечено повышение СОЭ, анемия).

Общий анализ мочи: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1011, PH 5,6, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпителий 1-2 в поле зрения, лейкоциты 1-2-1 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 9 ЕД/л, АЛТ 12 Ед/л, общ. холестерин 4,1

мМоль/л, СРБ 18,5 мг/л (0-5 мг/л), общ. билирубин 8,9 мкмоль/л, креатинин 95 мкмоль/л, мочевины 6,2 мМоль/л, общ. Са 3,2 мМоль/л, К 3,6 мМоль/л, Na 137,2 мМоль/л, щелочная фосфатаза 110 Ед/л, общ. белок 53 г/л, альбумин 29,8 г/л, глюкоза 4,1 мМоль/л, ГГТ 34 Ед/л (6-42 Ед/л), альфа-амилаза 60 Ед/л (20-100 Ед/л), сыв. железо 8,9 мкмоль/л (8,9-30,4 мкмоль/л) (отмечено повышение уровня СРБ, гипопропротеинемия).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Копроскопия: стул жидкий, коричневый, мыш. волокна +, нейтральный жир +, жирные кислоты +, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эпителий 1-2 в поле зрения, эритроцитов нет, простейшие, я/глист не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. ЭОС норма.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких не обнаружено.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: без особенностей.

Компьютерная томография с контрастированием: подвздошная кишка расширена до 84 мм, стенка утолщена до 4-5, до 8 мм, грануляции в стенке протяженностью до 8 см, размерами до 34 мм.

От колоноскопии отказалась.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в 1 день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 93,3 у.е. (N=15,07±0,35), ЛДГ 67,0 у.е. (N=20,25±0,80), Г-6-ФДГ 71,0 у.е. (N=34,97±0,33). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками низкой степени активности.

Моноциты: СДГ 272,0 у.е. (N=20,27±0,51), ЛДГ 277,0 у.е. (N=14,98±0,38), Г-6-ФДГ 267,0 у.е. (N=15,15±0,51). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками высокой степени активности.

Отмечается повышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов, а в большей степени моноцитов крови.

Проведено лечение: сульфосалазин, метронидазол, преднизолон, сульпирид, клизмы.

Поскольку активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у данной пациентки входит в рамки рассчитанных нами значений ($88 < \text{СДГ} < 99$ у.е., $60 < \text{ЛДГ} < 90$ у.е., $50 < \text{Г-6-ФДГ} < 120$ у.е. – нейтрофилы, $\text{СДГ} \geq 250$ у.е., $\text{ЛДГ} \geq 250$ у.е., $\text{Г-6-ФДГ} \geq 250$ у.е. – моноциты), полученные результаты соответствуют ВЗК, имеющемуся у пациентки (болезнь Крона).

Клинический пример №7

Больная А., 28 лет, состоит на учете у гастроэнтеролога с диагнозом: Язвенный колит, левосторонний тип, акт. 2, рецидивирующее течение.

Считает себя больной около 5 лет, когда впервые появился частый стул с кровью до 6-7 раз в сутки, лечилась в условиях гастроэнтерологического отделения, где и был выставлен диагноз. Принимает сульфосалазин 3 г/сут, азатиоприн 50 мг/сут, периодически буденофальк. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ АО «АМОКБ» в связи с ухудшением состояния. На момент осмотра находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении.

При поступлении объективно состояние средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Температура $37,0^{\circ}\text{C}$. Лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы нормальной окраски. Слизистые бледные. Телосложение нормостеническое. Вес 82 кг, рост 174 см.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД= 17 в мин., одышки нет. Тоны сердца ясные, правильные, патологических шумов нет. ЧСС= PS= 78 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Язык влажный. Обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в мезогастрии, подвздошной области, больше слева. Тонус брюшных мышц нормальный. Симптомы Ортнера-Грекова, Кера, Щеткина-Блюмберга, Мейо-Робсона, Менделя отрицательные. Точки Халатова, Дежардена, Кача, зона Шофарра-Рише, френикус безболезненны. Печень не увеличена. По Курлову $10 \times 8 \times 7$ см. селезенка не пальпируется, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул до 5 раз в день, кашицеобразный, с кровью и слизью. Диурез в норме.

Обследование:

Общий анализ крови: эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты 286×10^9 /л, лейкоциты $5,5 \times 10^9$ /л (лимфоциты 25%, моноциты 2%, п/яд.2%, с/яд.67%), СОЭ 28 мм/час (отмечено повышение СОЭ).

Общий анализ мочи: цвет: желтая, прозрачность полная, плотность 1012, PH 6,0, белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, уробилин, бактерии не обнаружены, эпителий 2-3 в поле зрения, лейкоциты 1-2 в поле зрения (без особенностей).

Биохимический анализ крови: АСТ 14 Ед/л, АЛТ 10 Ед/л, общ.холестерин 4,9 мМоль/л, СРБ 9,8 мг/л (0-5 мг/л), общ. билирубин 7,2 мкмоль/л, креатинин 69 мкмоль/л, мочевины 6,2 мМоль/л, общ. Са 2,7 мМоль/л, К 3,7 мМоль/л, Na 139,2 мМоль/л, щелочная фосфатаза 164 Ед/л, общ.белок 67 г/л, альбумин 36,4 г/л, глюкоза 5,1 мМоль/л, ГГТ 28 Ед/л (6-42 Ед/л), альфа-амилаза 45 Ед/л (20-100 Ед/л), сыв. железо 12,3 мкмоль/л (8,9-30,4 мкмоль/л) (отмечено повышение уровня СРБ).

ВИЧ, АТ к гепатитам В и С: не обнаружены.

Копроскопия: стул полуоформленный, мыш. волокна +, нейтральный жир ++, жирные кислоты +, йодофильная флора +, лейкоциты 10-15 в поле зрения, эпителий 2-6 в поле зрения, эритроц.1-3 в поле зрения, простейшие, я/глист не обнаружены.

Электрокардиография: Синусовый ритм. ЭОС норма.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легких не обнаружено.

Фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастродуоденопатия.

УЗИ органов брюшной полости и почек: хронический гепатоз, в почках без особенностей.

Колоноскопия: до селезеночного узла слизистая кишечника отечная, гаустрация сглажена, единичные эрозивно-язвенные дефекты, на стенках слизь.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в 1 день госпитализации:

Нейтрофилы: СДГ 102,1 у.е. ($N=15,07 \pm 0,35$), ЛДГ 122,0 у.е. ($N=20,25 \pm 0,80$),

Г-6-ФДГ 157,0 у.е. (N=34,97±0,33). СЦП всех ферментов нейтрофилов сформирован клетками средней степени активности.

Моноциты: СДГ 69,5 у.е. (N=20,27±0,51), ЛДГ 63,0 у.е. (N=14,98±0,38), Г-6-ФДГ 73,0 у.е. (N=15,15±0,51). СЦП всех ферментов моноцитов сформирован клетками средней и низкой степени активности.

Отмечается повышение активности всех окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Пациентка прошла полный курс стационарного лечения, который включал в себя: преднизолон, метронидазол внутривенно, месалазин, микроклизмы с гидрокортизоном, бифидумбактерин.

Поскольку активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у данной пациентки входит в рамки рассчитанных нами значений (СДГ ≥ 99 у.е., ЛДГ ≥ 90 у.е., Г-6-ФДГ ≥ 120 у.е. – нейтрофилы, $50 < \text{СДГ} < 100$ у.е., $40 < \text{ЛДГ} < 100$ у.е., $50 < \text{Г-6-ФДГ} < 100$ у.е. – моноциты), полученные результаты соответствуют ВЗК, имеющемуся у пациентки (язвенный колит).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью улучшения диагностики в рамках нашего исследования мы определили клинико-диагностическое значение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови у пациентов с ВЗК и РА.

Наш интерес к этим клеткам обусловлен значимой ролью нейтрофилов и моноцитов, а также синтезируемых ими метаболитов в регуляции иммунного и других звеньев гомеостаза, что подтверждается множеством работ [13; 18; 22; 114].

Результаты проведенных исследований показали, что ферментативная активность нейтрофилов и моноцитов крови зависит от нескольких факторов, основным из которых является применение БПВП в терапии данных пациентов.

Так, у пациентов с ЯК наблюдается однонаправленное повышение активности всех ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, причем у пациентов, которые до стационарного лечения не получали базисную иммуносупрессивную терапию («первичные» пациенты) активность ферментов выше, чем у пациентов, которые уже получали подобную терапию (пациенты на «базисной терапии») в течение от нескольких месяцев до нескольких лет (препараты 5-аминосалициловой кислоты, азатиоприн). Наибольшая активность наблюдалась у Г-6-ФДГ как нейтрофилов, так и моноцитов.

Качественный анализ ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов показал, что СЦП всех ферментов нейтрофилов как в первой, так и во второй группе до стационарного лечения представлен клетками средней степени активности. В моноцитах, у «первичных» пациентов СЦП сформирован также клетками средней степени активности, а у пациентов на «базисной терапии» – клетками как средней, так низкой степени активности примерно в равной доле.

После курса стационарного лечения (противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия) отмечалось снижение активности всех ферментов и нейтрофилов, и моноцитов, СЦП всех ферментов нейтрофилов и моноцитов формировали только клетки низкой степени активности, как у «первичных» пациентов, так и

у пациентов на «базисной терапии».

Наши выводы совпадают с результатами ранее проведенных исследований. В диссертационном исследовании Ключниковой О.А. (2006) отмечено повышение активности всех ферментов нейтрофилов и моноцитов, а также спонтанного и стимулированного НСТ-теста при обострении ЯК, после наступления ремиссии наблюдалась обратная картина. При положительном результате лечения активность лизосомальных ферментов и фагоцитарная способность нейтрофилов были высокими, а уровень катионных белков – низким, что обуславливало хронизацию воспаления при ЯК [53].

Muthas D. и соавторы (2016) исследовали значение гиперактивации нейтрофилов при ЯК. Ими обнаружено, что системная и кишечная активность нейтрофилов, а именно продукция ими липокалин, миелопероксидаза, металлопротеиназа, маркеров фагоцитоза существенно увеличивается при активном язвенном колите [173].

Была проведена оценка взаимосвязи между активностью нейтрофилов и моноцитов. Обнаружилась высокая положительная корреляционная связь: чем выше активность ферментов нейтрофилов, тем выше активность ферментов моноцитов в обеих группах.

Статистически значимых различий активности ферментов по полу и возрасту в обеих группах не было выявлено.

При изучении взаимосвязи между активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов и локализацией воспалительного процесса обнаружилась следующая закономерность.

У «первичных» пациентов при тотальном колите активность ферментов была выше, чем при левостороннем колите, т.е. чем обширней зона поражения кишечника, чем выше активность ферментов.

Производилась оценка связи между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и тяжестью атаки ЯК. У «первичных» пациентов наблюдалось статистически значимое различие между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов крови при среднетяжелой и тяжелой атаке ЯК: более активно реаги-

руют ферменты при тяжелой атаке, т.е. выше активность заболевания, тем выше активность окислительно-восстановительных ферментов. В группе пациентов на «базисной терапии» наблюдались только случаи легкой, либо среднетяжелой атаки заболевания, что вероятно, обусловлено влиянием базисной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. В этой группе пациентов наблюдалась такая же тенденция: активность ферментов при среднетяжелой атаке была выше, чем при атаке легкой степени.

Okba A. M. и соавторы (2019) изучали соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, как индикатора активности ЯК. Было обнаружено, что это соотношение выше у пациентов с панколитом и положительно коррелировало с эндоскопической картиной [178].

Мы изучили связь между активностью СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ нейтрофилов и моноцитов крови и гематологическими показателями у пациентов на «базисной терапии».

Была выявлена сильная отрицательная корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и уровнем эритроцитов и средней силы корреляция между активностью ферментов и Hb, т.е. чем выше активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с ЯК, тем ниже уровни эритроцитов и Hb. Также наблюдалась положительная корреляционная связь средней силы между ЛДГ, Г-6-ФДГ нейтрофилов, СДГ, ЛДГ моноцитов, сильная связь с СДГ нейтрофилов и уровнем тромбоцитов, т.е. чем выше активность ферментов, тем выраженной тромбоцитоз. Сильная положительная корреляция была обнаружена между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и СРБ, СОЭ, т.е. чем выше значения СОЭ и СРБ, уровень которых является неотъемлемым показателем активности ЯК, тем выше активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

У «первичных» пациентов с ЯК обнаружена сильная отрицательная корреляционная связь между активностью всех ферментов как нейтрофилов, так и моноцитов, также как и уровнем СОЭ и СРБ, и уровнем общего белка, эритроцитов и Hb, т.е. чем ниже уровень общего белка, гемоглобина и эритроцитов, тем выше

активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и тем выше уровень СОЭ и СРБ. Была отмечена сильная положительная корреляция между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и уровнем СОЭ и СРБ, и корреляция средней силы с уровнем тромбоцитов.

Была установлена связь между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов и стандартными критериями активности ЯК Truelove-Witts. В обеих группах установлена сильная положительная корреляционная связь между частотой стула и всеми исследуемыми ферментами нейтрофилов и моноцитов, аналогичная картина наблюдается в отношении температуры тела и уровня СОЭ. Отрицательная сильная корреляция существует между уровнем Hb и вышеуказанными ферментами, т.е. чем выше активность ферментов, тем более выражена анемия. Анемия является последствием мальабсорбции и воспалительной реакции в стенке кишечника, в этой связи объяснима сильная отрицательная корреляцию Hb с уровнем СОЭ, чем выше уровень СОЭ, тем ниже Hb.

Павленко В.В. и соавторы (2013) обнаружили прямую достоверную корреляцию между индексом клинической активности ЯК и уровнем нейропептида вещества P, содержание которого в крови было также прямо пропорционально тяжести ЯК. Общеизвестно, что вещество P вызывает дегрануляцию тучных клеток, хемотаксис и фагоцитоз, влияет на активность нейтрофилов и макрофагов [91].

Таким образом, выявлена связь между степенью активности СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ нейтрофилов и моноцитов крови и степенью тяжести воспалительной атаки ЯК, т.е. мы можем использовать определение активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови таких пациентов в качестве дополнительного маркера активности заболевания.

У «первичных» пациентов до стационарного лечения регистрировалась более высокая частота стула, температура, пульс, СОЭ, выраженная анемия по сравнению с таковыми показателями у пациентов на «базисной терапии».

По окончании курса стационарного лечения нормализации активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов у «первичных пациентов» не происходит, поскольку две недели недостаточный срок для

коррекции анемического и воспалительного синдрома. Тем не менее, после курса стационарного лечения наблюдалась положительная клиническая динамика: частота стула с пяти раз в сутки в среднем до госпитализации сократилась до двух. Именно частота стула является одним из важнейших объективных показателей самочувствия пациента. Очевидно, что с нормализацией стула, температуры тела, пульса, ростом уровня Hb и снижением СОЭ, сопряжено улучшение самочувствия пациента. У пациентов на «базисной терапии» после курса стационарного лечения наблюдается нормализация клинико-лабораторных показателей, но, несмотря на это, полной нормализации активности ферментов нейтрофилов и моноцитов не происходит. В этом случае, объективную цитохимическую картину активности заболевания может дать анализ активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови.

Таким образом, критерием эффективности проводимой терапии могут быть следующие показатели. В нейтрофилах снижение СЦП СДГ в 1,1 раз, ЛДГ – в 1,2 раза, Г-6-ФДГ – в 1,6 раз по сравнению с исходными показателями при поступлении в стационар, в моноцитах снижение СЦП СДГ в 2,2 раза, ЛДГ – в 1,3 раза, Г-6-ФДГ – в 2 раза у пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы: в нейтрофилах снижение СДГ в 1,2 раза, ЛДГ – в 1,2 раза, Г-6-ФДГ – в 1,6 раз, в моноцитах снижение СДГ в 2,5 раза, ЛДГ – в 1,4 раза, Г-6-ФДГ – в 2,1 раз.

Мы также оценивали активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с БК, все пациенты получали базисную иммуносупрессивную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты.

В отличие от ЯК, при БК до курса стационарного лечения более заметно повысилась активность ферментов моноцитов: активность СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ превышает нормальные показатели почти в 15 раз. Активность ферментов нейтрофилов также конкордантно повышена, но в 3-6 раз выше нормальных показателей. До курса стационарного лечения СЦП окислительно-восстановительных ферментов моноцитов представлен клетками степени «в» (высокая степень активности), в то время как СЦП нейтрофилов – клетками низкой степени активности. Значимость нарушения именно функции моноцитов в виде их гиперактивации

при БК подчеркивается и в работе Segal A.W. (2019) [191].

После курса стационарного лечения активность всех ферментов нейтрофилов и моноцитов конкордантно снижалось, но не достигало нормы. Меньше всего менялась активность Г-6-ФДГ как нейтрофилов, так и моноцитов. Основную массу реагирующих клеток после курса стационарного лечения составили клетки средней степени активности в отношении моноцитов и низкой степени – в отношении нейтрофилов.

Позитивное влияние базисной терапии, в частности препаратами 5-АСК, на активность лейкоцитов отмечает и Павленко В. В. с соавторами (2012), изучающими экспрессию маркеров апоптоза CD-95, CD-95-L, Vcl-2 лейкоцитами периферической крови больных БК в динамике лечения различными комбинациями лекарственных препаратов. Апоптоз является одним из наиболее важных регуляторных механизмов поддержания иммунологического гомеостаза. При БК наблюдается резистентность к апоптогенным факторам, что приводит к повышению метаболической активности лейкоцитов, в то время как в здоровом кишечнике происходит апоптоз гиперреактивных лейкоцитов. Так при регулярном приеме 5-АСК отмечено повышение готовности полиморфноядерных лейкоцитов к апоптозу [90].

Выявлена связь между степенью тяжести БК и активностью окислительно-восстановительных ферментов крови: при средней степени тяжести активность всех ферментов нейтрофилов и моноцитов оказалась выше, чем при легкой степени тяжести.

Обнаружена взаимосвязь между активностью ферментов и индексом Беста, который является объективным показателем активности БК. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между активностью как ферментов нейтрофилов, так и моноцитов и величиной индекса Беста, т.е. чем выше активность ферментов, тем выше величина индекса Беста.

Также определялась взаимосвязь между активностью окислительно-восстановительных ферментов и ключевыми гематологическими показателями. Выявлена сильная положительная корреляция между метаболической активностью

стью всех ферментов нейтрофилов и моноцитов, индексом Беста и уровнем СОЭ, а также лейкоцитов, сильная положительная связь между всеми ферментами, кроме СДГ и ЛДГ нейтрофилов, и уровнем СРБ, сильная отрицательная связь между всеми ферментами нейтрофилов и моноцитов, кроме Г-6-ФДГ моноцитов, и уровнем белка. Уровень Hb практически не связан с уровнем активности ферментов и величиной индекса Беста. Т.е. чем выше уровень СОЭ, СРБ и лейкоцитов, и ниже уровень общего белка, тем выше активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и индекса Беста.

При БК наблюдалась тенденция к нормализации клинико-лабораторных показателей по выписке из стационара и корреляция с ними активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, поэтому критерием эффективности проводимой терапии могут быть следующие показатели. В нейтрофилах снижение СЦП СДГ в 1,1 раз, ЛДГ – в 1,2 раза, Г-6-ФДГ – в 1,1 раз по сравнению с исходными показателями при поступлении в стационар, в моноцитах снижение СЦП СДГ в 2,4 раза, ЛДГ – в 2,1 раз, Г-6-ФДГ – в 1,2 раза.

У пациентов с ревматоидным артритом до курса стационарного лечения наблюдалось значительное повышение активности всех трех ферментов нейтрофилов и моноцитов крови (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ). У тех пациентов, которые до госпитализации в стационар не принимали БПВП («первичные» пациенты), активность ферментов превосходила активность соответствующих ферментов крови тех пациентов, в терапию которых уже была включена базисная иммуносупрессивная терапия, как минимум за несколько месяцев до госпитализации (на «базисной терапии»), в 2-3 раза. Наибольшая активность и в первой, и во второй группе пациентов отмечена в отношении Г-6-ФДГ.

Объяснить такое конкордантное повышение активности ферментов нейтрофилов и моноцитов можно следующим образом. В фагоцитирующих лейкоцитах активность Г-6-ФДГ высока. Этот фермент принимает участие в окислительном этапе пентозофосфатного пути, основным продуктом которого является образование НАДФН. НАДФН необходим для синтеза с помощью соответствующей оксидазы супероксидного иона, который запускает синтез других активных форм ки-

слорода. Это приводит к повреждению как бактериальных структур, так и структур собственных клеток. Если продукция НАДФН снизится, это приведет к апоптозу нейтрофилов. Мы обнаружили высокую активность Г-6-ФДГ в нейтрофилах до начала специфической терапии, поэтому это приведет к продукции большого количества НАДФН, а значит и к высокой гидролитической активности нейтрофилов.

Лактатдегидрогеназа активно участвует в анаэробном гликолизе, катализируя обратимое превращение лактата в пируват. Наибольшее сродство к пирувату имеет изофермент ЛДГ-4, чаще всего встречающийся в гранулоцитах. Чем выше активность ЛДГ, тем выше уровень пирувата, пируват превращается в ацетил-КоА, это приводит к повышению интенсивности субстратного потока в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК). Основным ферментом ЦТК является сукцинатдегидрогеназа, при повышении активности которой в нейтрофилах и моноцитах приведет к напряжению всех энергозависимых процессов в этих клетках.

Chokesuwattanaskul S. с соавторами (2017) предлагает исследовать метаболическую активность нейтрофилов у пациентов с РА с помощью ЯМР-спектроскопии. Так у пациентов с РА было обнаружено повышение активности внутриклеточных метаболитов, связанных с продукцией НАДФН и активных форм кислорода [142].

Weyand С.М. и соавторы (2017) в своей работе указывают на роль гиперактивации макрофагов в развитии воспалительной реакции при РА. В макрофагах отмечена высокая активность гликолитических ферментов, результатом чего является выработка лактата и сукцината. Эти метаболиты влияют на функциональное поведение Т-клеток, изменяя их поляризацию, подвижность и цитотоксичность [207].

Мы выявили зависимость активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови от типа применяемой базисной терапии. Вариантами базисной иммуносупрессивной терапии стали метотрексат, лефлуномид и сульфосалазин, существенного различия между которыми по влиянию на активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моно-

цитов мы не обнаружили.

После курса стационарного лечения наблюдалось статистически значимое снижение активности всех ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, как в группе пациентов на «базисной терапии», так и в группе «первичных» пациентов, однако полной нормализации ферментативной активности не последовало. Тенденция к снижению активности СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ, как нейтрофилов, так и моноцитов у «первичных» пациентов, была более заметной, чем у пациентов на «базисной терапии».

У пациентов с РА был проведен также и качественный анализ ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови. До курса стационарного лечения СЦП всех ферментов у 100% нейтрофилов сформирован клетками степени «в» – высокая степень активности у «первичных» пациентов с РА, в то время как у пациентов на «базисной терапии» с РА СЦП всех ферментов формировался клетками средней степени активности – степень «б». В отношении моноцитов СЦП всех ферментов в первом случае сформирован клетками типа «б», во втором – клетками низкой степени активности – степень «а». Т.е. нейтрофилы и моноциты крови «первичных» пациентов прореагировали более ярко и агрессивно, нежели соответствующие клетки крови пациентов на «базисной терапии».

После курса стационарного лечения у «первичных» пациентов с РА степень реакции нейтрофилов по всем ферментам расценивалась, как низкая (степень «а»), СЦП всех ферментов моноцитов формировался клетками степени «б».

У пациентов на «базисной терапии» изменения типа реагирования как нейтрофилов, так и моноцитов крови не произошло.

Изначально более низкие показатели СЦП ферментов нейтрофилов и моноцитов пациентов, а также 100% тип реагирования нейтрофилов – средней, а моноцитов – низкой степени в группе пациентов на «базисной терапии» обусловлен тем фактом, что БПВП, которые принимала наша группа пациентов, способны накапливаться в клетках ретикулоэндотелиальной системы и влиять на процессы фагоцитоза и презентации антигенов. Поэтому полученные нами результаты подтверждают стабилизирующее влияние БПВП на активность окислительно-

восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов.

Weyand С.М. и Goronzy J.J. (2017) также отмечают в своей работе сдерживающее влияние БПВП и ГИБП на метаболическую активность нейтрофилов и моноцитов. В частности, метотрексат и лефлунамид являются антиметаболическими, поскольку они нацелены на метаболизм пуриновых или пиримидиновых нуклеотидов, подавляют Т-клетки и пролиферацию синовиальных фибробластов. Анти-ФНО- α препараты ингибируют ключевые гликолитические ферменты в синовиальной оболочке РА, снижают гликолиз в активированных синовиальных макрофагах, что ассоциировано со снижением продукции провоспалительных медиаторов и формированием паннуса [206].

Корреляционный анализ между активностью ферментов нейтрофилов и моноцитов выявил положительную сильную корреляцию, т.е. чем выше активность ферментов нейтрофилов, тем выше активность ферментов моноцитов.

Далее был проведен корреляционный анализ, позволивший выявить достаточной силы связи между некоторыми гематологическими показателями, индексом DAS-28 и активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови. Положительная корреляционная связь средней силы установлена между всеми ферментами нейтрофилов, кроме СДГ (сильная корреляция), моноцитов и уровнем СОЭ, DAS-28, такая же корреляция выявлена и между активностью ферментов нейтрофилов и уровнем СРБ.

Поскольку активность ревматоидного артрита определяется величиной индекса DAS-28, установленная положительная корреляция средней силы между последним и метаболической активностью нейтрофилов и моноцитов позволяет говорить о зависимости активности РА от активности вышеуказанных ферментов.

К аналогичным выводам пришли Littlewood-Evans А. и соавторы (2016), которые в своем исследовании отмечают увеличение количества и метаболической активности, в большей степени за счет СДГ, синовиальных макрофагов, что коррелирует с тяжестью заболевания. Уменьшение их числа и снижение активности окислительно-восстановительных ферментов макрофагов ассоциировано с клини-

ческим ответом на терапию РА [169].

Далее мы сопоставили показатели СОЭ, СРБ и DAS-28 с активностью окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови после курса стационарного лечения. На основании показателей DAS-28 всего у 6% «первичных» пациентов и у 21% пациентов на «базисной терапии» по выписке из стационара была достигнута ремиссия РА. Несмотря на это, а также нормальные показатели СОЭ и СРБ, активность ферментов нейтрофилов и моноцитов, хоть и снизилась, но не достигла нормальных значений. Одним из параметров расчета DAS-28 является уровень боли по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала). После курса стационарного лечения пациенты оценивали боль, как «слабая» или «полное отсутствие боли». Т.е. субъективная оценка своего состояния пациентом: «удовлетворительно» или «хорошо». Таким образом, тогда как по основным клинико-лабораторным критериям мы можем констатировать у пациента наступление ремиссии или низкую степень активности, дополнительное определение активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови указывает на недостаточную объективность нашей оценки, а значит, послужит более чувствительным цитохимическим маркером активности РА.

Учитывая, что за 2-3 недели до активного антителогенеза в лимфоцитах и клетках фагоцитарного ряда уже происходит резкое изменение активности внутриклеточных ферментов, нормализация активности этих ферментов будет происходить предположительно только через 3 недели после нормализации основных клинико-лабораторных показателей.

Учитывая тенденцию к нормализации клинико-лабораторных показателей по выписке из стационара и корреляцию активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови с вышеуказанными показателями критерием эффективности проводимой терапии могут быть следующие показатели. В нейтрофилах снижение СЦП ЛДГ в 1,4 раза, Г-6-ФДГ – в 1,9 раз при неизменных показателях СДГ по сравнению с исходными показателями при поступлении в стационар, в моноцитах снижение СЦП СДГ в 1,7 раз, ЛДГ

– в 2,5 раз, Г-6-ФДГ – в 3,2 раза у «первичных» пациентов. У пациентов на «базисной терапии»: в нейтрофилах снижение Г-6-ФДГ в 1,3 раза при неизменных СДГ и ЛДГ, в моноцитах снижение СДГ в 2 раза, ЛДГ – в 2 раза при интактной Г-6-ФДГ.

Также мы определили степень влияния ГИБП (инфликсимаб и ритуксимаб) на активность ферментов нейтрофилов и моноцитов крови. Все пациенты, которые получали терапию ГИБП в течение многих лет принимали также метотрексат. До курса стационарного лечения наблюдалось конкордантное повышение активности всех ферментов нейтрофилов и моноцитов крови. СЦП всех ферментов нейтрофилов было представлено клетками средней степени активности, а моноцитов – низкой степени активности.

Несмотря на то, что кровь в динамике была взята уже через сутки после введения препарата, отмечалось снижение активности всех ферментов нейтрофилов и СДГ, ЛДГ моноцитов, Г-6-ФДГ моноцитов оставалась практически неизменной ($p=0,58$). СЦП всех ферментов нейтрофилов после инфузии был сформирован клетками степени «а», так же, как и моноцитов. Это свидетельствует о быстром стабилизирующем влиянии терапии ГИБП на активность вышеуказанных ферментов, хотя они и не достигли нормальных значений, но максимально приблизились к таковым, особенно если сравнить их с аналогичными показателями активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию до поступления в стационар и после стационарного лечения.

Аналогичные выводы представлены в работе Edilova M.I. и соавторов (2020). Группа ученых отмечает, что ФНО- α оказывает плеiotропное действие на функцию нейтрофилов, в частности, запуская синтез активных форм кислорода последними, а также увеличивая уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. Лечение пациентов с РА ингибиторами ФНО- α приведет к блокаде активности нейтрофилов [151].

Далее мы сравнили активность ферментов нейтрофилов и моноцитов при ЯК, РА и БК.

Диаграммы позволят проиллюстрировать полученные результаты.

При сравнении активности ферментов нейтрофилов и моноцитов крови у пациентов с РА и ЯК до начала курса стационарного лечения (рис. 2, 3) видно, что функциональная активность нейтрофилов более выражена, причем СЦП ферментов нейтрофилов при ЯК превосходит таковые значения при РА. И в том, и в другом случае из всех ферментов активнее всего отреагировала Г-6-ФДГ. По сравнению с нейтрофилами, активность окислительно-восстановительных ферментов моноцитов превышала нормальные значения не так значительно, в этом отношении более заметно у пациентов с ЯК.

Несмотря на то, что БК относится к одной группе заболеваний с ЯК и имеет сходную патогенетическую модель, мы заметили совсем не идентичную реакцию клеток неспецифического иммунитета. При БК СЦП ферментов моноцитов во много раз превышала самые высокие показатели активности моноцитов при ЯК, тогда как активность ферментов нейтрофилов, хоть и была достаточно высокой, но все же на порядок ниже активности СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ нейтрофилов при ЯК.

В работе Prame Kumar K. с соавторами (2018) подчеркивается роль нейтрофилов в развитии ЯК, в то время, как при БК ведущими воспалительными клетками являются активированные макрофаги [185].

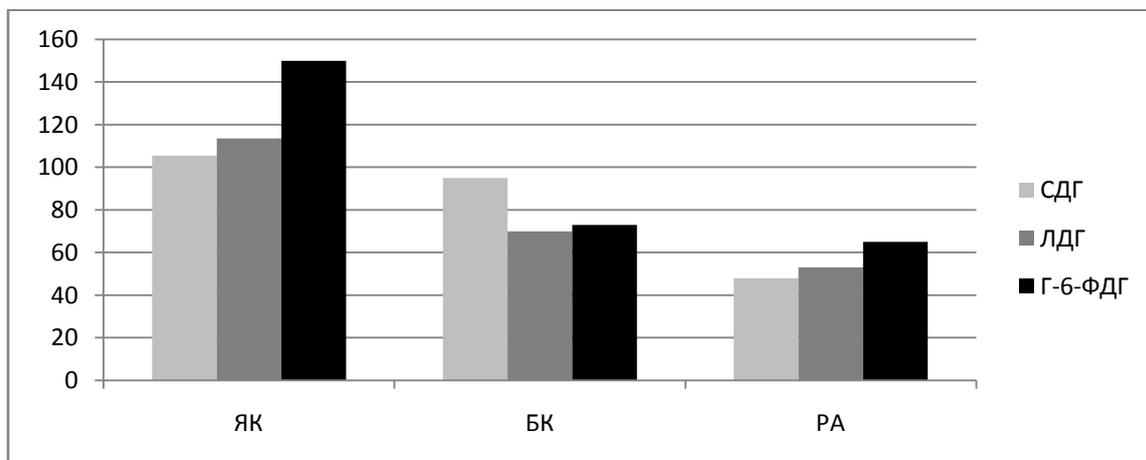


Рисунок 2 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов крови больных ВЗК и РА, получавших базисную иммуносупрессивную терапию до курса стационарного лечения.

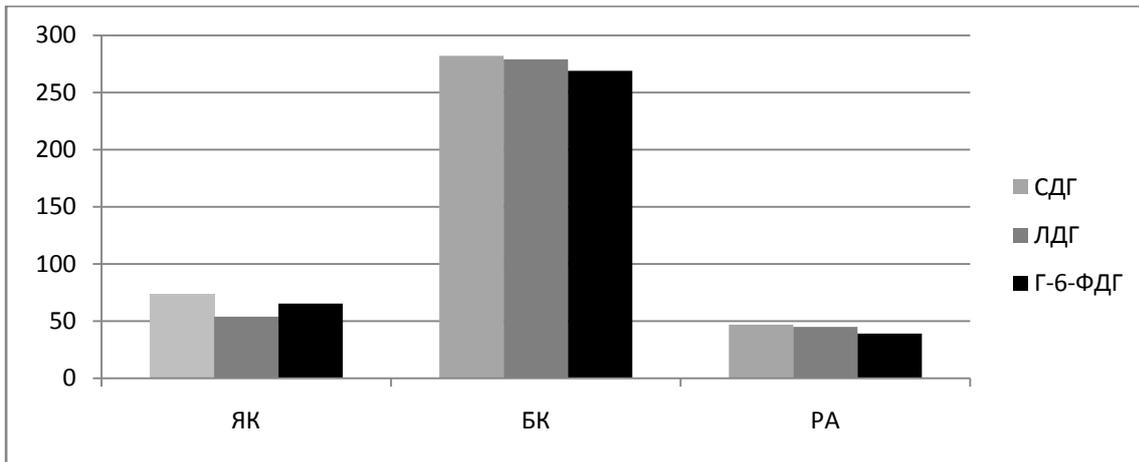


Рисунок 3 – Активность окислительно-восстановительных ферментов моноцитов крови больных с ВЗК и РА, получавших базисную иммуносупрессивную терапию до курса стационарного лечения.

Эта закономерность может быть использована, как дополнительный критерий дифференциальной диагностики между ЯК и БК, учитывая нередкие затруднения в проведении диагностического поиска, а также доступность и дешевизну цитохимического метода.

После стационарного лечения (рис. 4, 5) у пациентов с РА и ЯК не отмечалось нормализации активности ферментов, хотя видна тенденция к нормализации, и вновь самое значительное снижение активности наблюдается со стороны Г-6-ФДГ нейтрофилов.

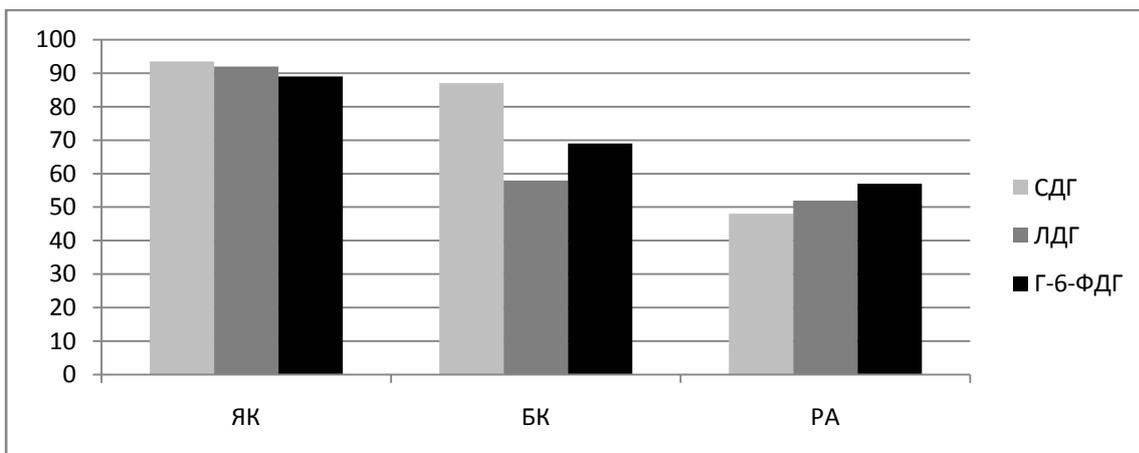


Рисунок 4 – Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов крови больных с ВЗК и РА, получавших базисную иммуносупрессивную терапию после курса стационарного лечения.

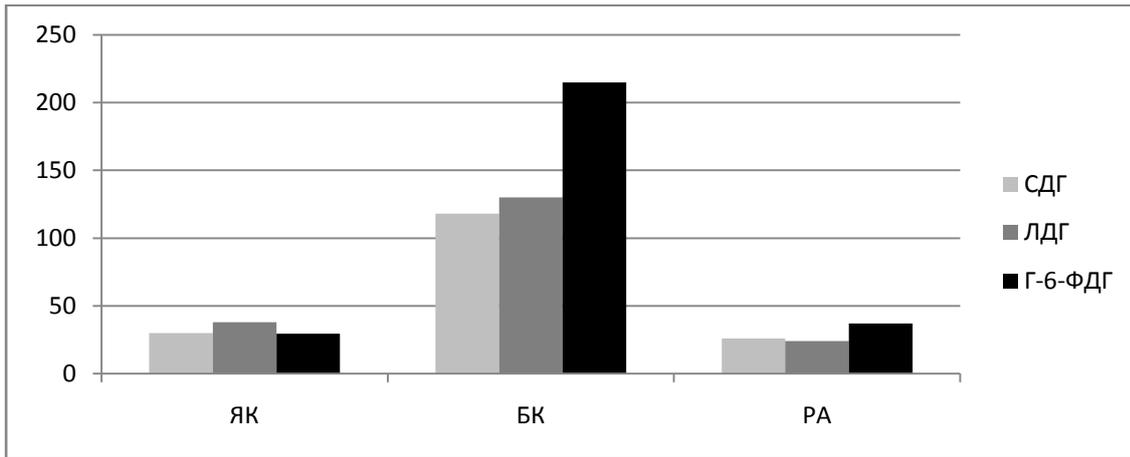


Рисунок 5 – Активность окислительно-восстановительных ферментов моноцитов крови больных с ВЗК и РА, получавших базисную иммуносупрессивную терапию после курса стационарного лечения.

Такая схожесть в активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов РА и ЯК обусловлена ассоциацией этих заболеваний с Т-хелперным иммунным ответом 1 типа, продукцией одних и тех же провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ФНО-а, в активной продукции которых участвуют активированные нейтрофилы, что приводит к значительным повреждениям тканей и органов посредством токсических метаболитов кислорода, ферментов гранул. Эти заболевания относятся к аутоиммунным, АТ самостоятельно также способны индуцировать продукцию нейтрофилами ряда медиаторов (ФНО-а, свободных радикалов, протеолитических ферментов). В основе терапии и ЯК, и РА иммуносупрессивная, гормональная и противовоспалительная терапия, которая, как мы уже говорили, способна при регулярном приеме сдерживать активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов, что проявляется отсутствием клеток высшей степени активности как среди нейтрофилов, так и среди моноцитов, в крови пациентов, регулярно принимающих базисную противовоспалительную терапию.

У пациентов с болезнью Крона также после курса стационарного лечения не наблюдается полной нормализации активности окислительно-восстановительных ферментов как нейтрофилов, так и моноцитов. Тенденция к снижению активности

Г-6-ФДГ нейтрофилов и моноцитов после курса стационарного лечения у пациентов с БК была самой незначительной, что противоположно полученным результатам у пациентов с язвенным колитом и ревматоидным артритом.

Активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови у «первичных» пациентов с язвенным колитом и ревматоидным артритом значительно превосходит метаболическую активность этих же клеток у пациентов, находящихся на «базисной терапии» (рис. 6, 7).

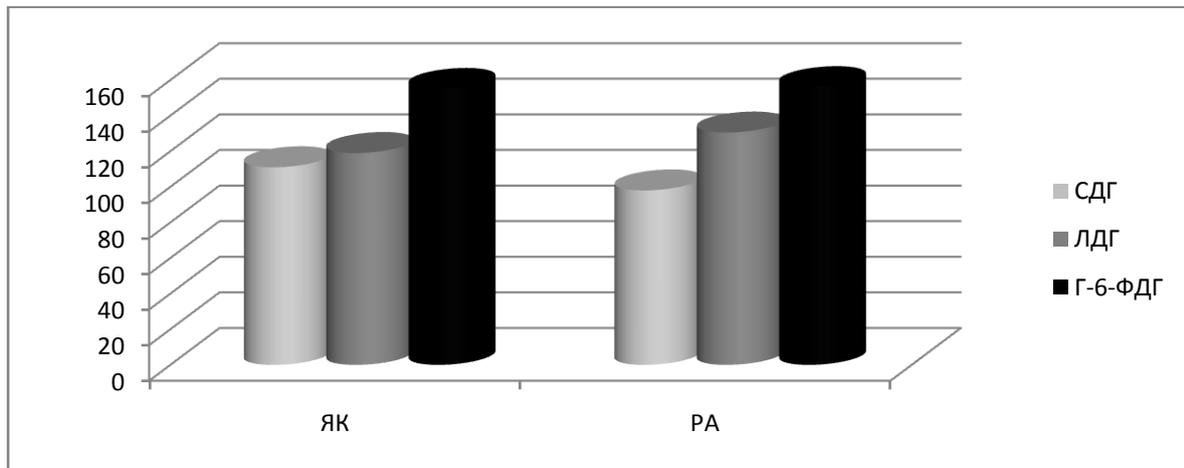


Рисунок 6 – Метаболическая активность нейтрофилов «первичных» пациентов с ЯК и РА до курса стационарного лечения.

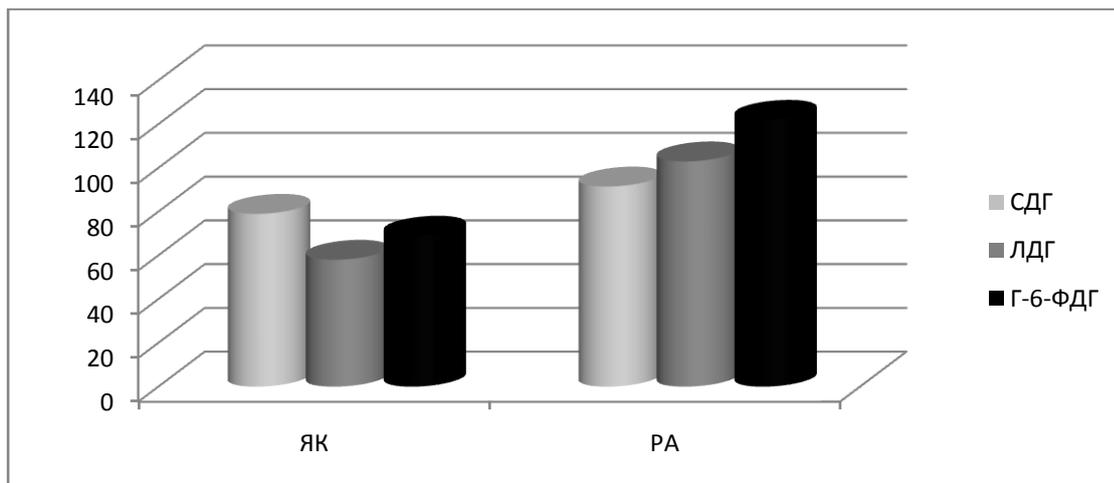


Рисунок 7 – Метаболическая активность моноцитов «первичных» пациентов с ЯК и РА до курса стационарного лечения.

Ферменты нейтрофилов и моноцитов крови пациентов, которые не прини-

мали БПВП (рис. 8, 9), демонстрируют выраженное снижение активности после курса стационарного лечения большей частью за счет влияния ГКС (иммуносупрессорам, назначаемым уже в стационаре, нужно время, чтобы стабильно подавлять иммунные механизмы воспаления), но, как известно, инъекционные формы ГКС, оказав свой противовоспалительный эффект, довольно быстро метаболизируются. В таком случае необходимо как можно раньше начать терапию базисными иммуносупрессивными препаратами в достаточно адекватной дозе, чтобы не случилось очередного «скачка» активности ферментов, что ассоциируется с повышением активности заболевания, т.е. с обострением.

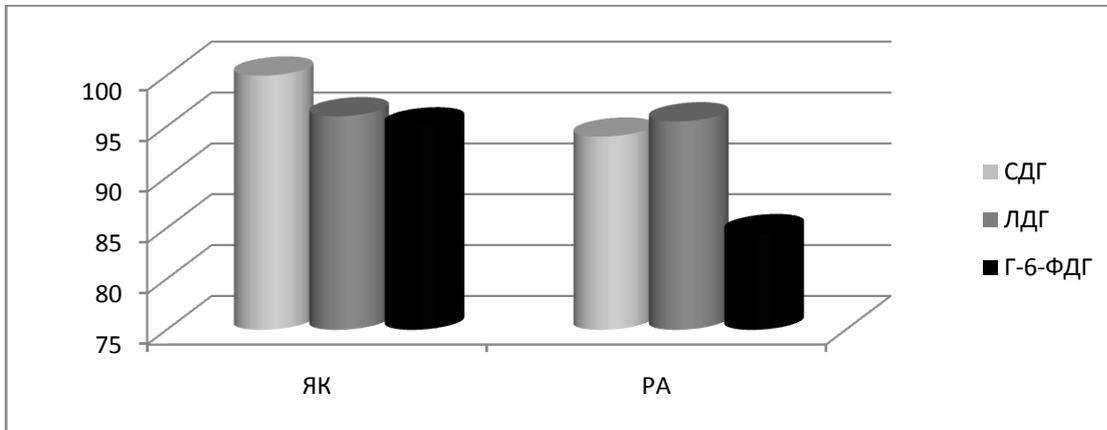


Рисунок 8 – Метаболическая активность нейтрофилов «первичных» пациентов с ЯК и РА после курса стационарного лечения.

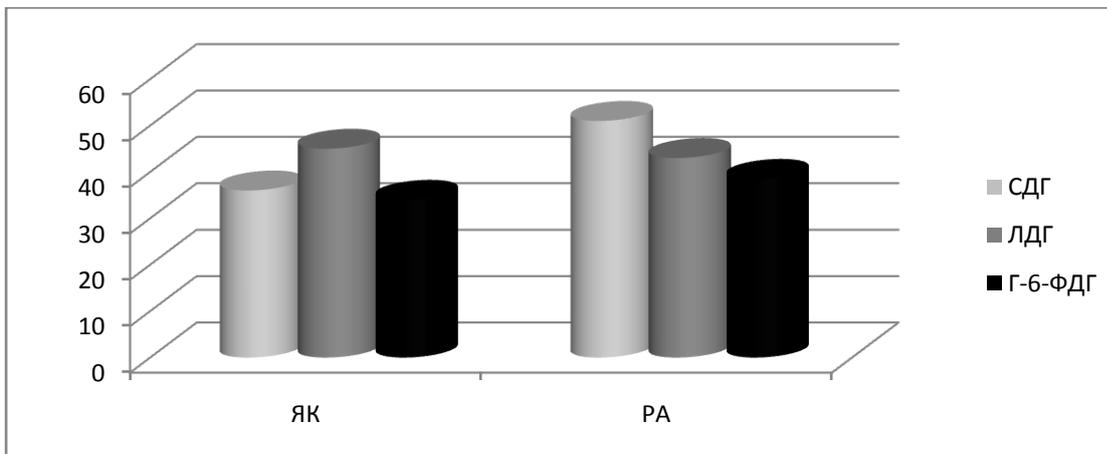


Рисунок 9 – Метаболическая активность моноцитов «первичных» пациентов с ЯК и РА после курса стационарного лечения.

Используя критерий χ^2 , была произведена оценка значимости каждого фермента нейтрофилов и моноцитов в расчете риска развития ЯК и БК. Исходя из полученных данных, значимыми оказались все ферменты нейтрофилов и моноцитов.

Чтобы прогнозировать вероятность развития ЯК или БК, анализируя активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов, мы применили метод «дерево классификации».

При построении «дерева классификации» были определены границы, в пределах которых активность соответствующих ферментов расценивалась в пользу развития ЯК или БК. Если активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов попадала в границы $СДГ \geq 99$ у.е., $ЛДГ \geq 90$ у.е., $\Gamma\text{-}6\text{-ФДГ} \geq 120$ у.е., а моноцитов в границы $50 < СДГ < 100$ у.е., $40 < ЛДГ < 100$ у.е., $50 < \Gamma\text{-}6\text{-ФДГ} < 100$ у.е., можно с вероятностью 97,9% утверждать, что у пациента язвенный колит. Если активность окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов попадала в границы $88 < СДГ < 99$ у.е., $60 < ЛДГ < 90$ у.е., $50 < \Gamma\text{-}6\text{-ФДГ} < 120$ у.е., моноцитов в границы $СДГ \geq 250$ у.е., $ЛДГ \geq 250$ у.е., $\Gamma\text{-}6\text{-ФДГ} \geq 250$ у.е., можно с вероятностью 95% утверждать, что у пациента болезнь Крона. Эти данные легли в основу разработанного нами алгоритма дифференциальной диагностики ЯК и БК.

Согласно проведенному ROC- анализу, предложенная модель получилась достаточно удачной: $AuROC=0,98$, эффективность=97%, это означает, что более 95% всех случаев идентифицированы верно.

Предложенная модель получилась достаточно удачной: $AuROC=0,98$, эффективность=97% (чувствительность 95,7%, специфичность 98,3%), это означает, что более 95% всех случаев идентифицированы верно.

Таким образом, используя построенный нами алгоритм, возможно прогнозировать вероятность развития ЯК или БК у пациентов с подозрением на ВЗК, что позволит максимально рано верифицировать диагноз, начать специфическую терапию, тем самым снизить инвалидизацию и смертность, а также улучшить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В нейтрофилах и моноцитах крови больных воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом установлено конкордантное статистически значимое повышение активности метаболических ферментов сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы до начала курса стационарного лечения. После курса терапии выявлено статистически значимое снижение функциональной активности фагоцитов, не достигающее, однако, физиологических норм.

2. Доказана прямая высокая корреляционная взаимосвязь ($p=0,70$) между степенью активности метаболических ферментов нейтрофилов и моноцитов крови и активностью заболевания у пациентов с ревматоидным артритом и болезнью Крона, а также активностью заболевания, протяженностью поражения кишечника и тяжестью атаки у пациентов с язвенным колитом.

3. Установлено, что прием базисной терапии метотрексатом, лефлуномидом и сульфосалазином при ревматоидном артрите и препаратами 5-аминосалициловой кислоты при язвенном колите и болезни Крона оказывает сдерживающее влияние на активность сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нейтрофилов и моноцитов, что проявляется более низкими средним цитохимическим показателем соответствующих ферментов в сравнении с пациентами, не получающими подобную терапию и отсутствием клеток высшей степени активности как нейтрофилов, так моноцитов.

4. Разработан алгоритм прогнозирования вероятности развития язвенного колита и болезни Крона у пациентов с подозрением на воспалительные заболевания кишечника ($AuROC=0,98$, эффективность=97% (чувствительность 95,7%, специфичность 98,3%), основанный на определении активности окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов и моноцитов крови, что позволяет использовать его в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между этими нозологиями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать ферментативную активность фагоцитов крови как дополнительный лабораторный критерий активности и тяжести ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника.

2. Рекомендовано наряду с базовыми клинико-лабораторными показателями проводить определение метаболической активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови для оценки эффективности проводимой патогенетической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом.

3. Рекомендовано использовать разработанный алгоритм, основанный на определении функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови, для прогнозирования вероятности развития язвенного колита и болезни Крона, что позволяет сократить время постановки диагноза и начать специфическую терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДА	адалimumаб
АТ	антитела
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
АЭ	альфанафтилацетатэстераза
БК	болезнь Крона
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
БЭ	альфанафтилбутиратэстераза
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаз
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГКС	глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
Г-6-ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ИЛ	интерлейкин
ИФ-γ	интерферон гамма
ИНФ	инфликсимаб
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ММП	металлопротеиназа
МП	миелопероксидаза
НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФН	никотинамидадениндинуклеотидфосфат Н
НПВС	нестероидные противовоспалительные препараты
РА	ревматоидный артрит
РТМ	ритуксимаб
РФ	ревматоидный фактор
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
Серо+ РА	серопозитивный ревматоидный артрит

Серо- РА	серонегативный ревматоидный артрит
СКВ	системная красная волчанка
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СО	слизистая оболочка
СРБ	С реактивный белок
ССД	системная склеродермия
СЦП	средний цитохимический показатель
ТРФ- β	трансформирующий ростовой фактор β
ФК	функциональный класс заболевания
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ЯК	язвенный колит
5-АСК	препараты 5-аминосалициловой кислоты
Ig	иммуноглобулин
Hb	гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеева, А. С. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом, исследование РЕМАРКА / А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52.–№ 3. – С. 254-262.
2. Авдеева, А. С. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите / А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е. Н. Александрова // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 1. – С. 28-34.
3. Авдеева, А. С. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом / А.С. Авдеева, М. В.Черкасова, Д.А. Кусевич [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56.–№ 5. – С.556-563.
4. Авдеева, А. С. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита/ А.С. Авдеева, Ю. П. Рубцов, Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. –№ 4. – С. 423-428.
5. Авдеева, А. С. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите / А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53 – № 4. – С. 385-390.
6. Авдеева, А. С. Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Д. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 6. – С. 624-630.
7. Алексеева, О. Г. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева, А. А. Новиков, М.В. Северинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53. – №5. – С.485-92.

8. Ахмедов, В. А. Болезнь Крона: современные аспекты антицитокиновой терапии // В.А. Ахмедов, И.Н. Орлов, О.В. Гаус // *Consilium medicum*. – 2016. – Т.18. – №12. – С. 96-99.
9. Бабаева, А. Р. Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения / А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, П.А. Бакумов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т.66. – №2. – С. 3-9.
10. Бабаева, А. Р. Новые возможности базисной терапии ревматоидного артрита (по материалам совещания экспертов-ревматологов юга России от 13 мая 2015 года в Волгограде) / А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – Т. 48. – С. 11-14.
11. Балабанова, Р. М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. // Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – Т. 53. – № 2. – С. 120-124.
12. Балунув, П. А. Фармакоэкономическая оценка применения 5-АСК при легком и среднетяжелом распространенном (рецидивирующем) язвенном колите / П. А. Балунув // *Медицинский совет*. – 2017. – №15. – С. 122-129.
13. Балабекова, М. К. Роль врожденного иммунитета в регуляции воспаления / М.К. Балабекова, Р.Р. Тухватшин, А.Н. Нурмухамбетов [и др.] // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2017. – №1. – С. 252-255.
14. Бедина, С. А. Активность ферментов комплекса ксантинооксидаза/ксантиндегидрогеназа в плазме крови и лизатах лимфоцитов у больных с серопозитивной и серонегативной формами ревматоидного артрита / С. А. Бедина, Е.Э. Мозговая, А.С. Трофименко, И. А. Зборовская // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2018. – № 6. – С. 61-64.
15. Безгин, А. В. Сравнительная оценка влияния ритуксимаба и инфликсимаба на показатели иммунного статуса в синовиальной жидкости и клиническую симптоматику у больных ревматоидным артритом : дис. ... док. мед. наук : 14.00.36 / Безгин Артем Вячеславович. – Курск, 2012. – 216 с.

16. Бельских, Э. С. Современные представления о патогенезе и подходах к коррекции митохондриальной дисфункции / Э.С. Бельских, В.И. Звягина, О. М. Урясьев // Наука молодых – EruditioJuvenium. – 2016. – №1. – С. 104-112.

17. Богданова, В. Д. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии / В.Д. Богданова, Б. Г. Андрюков, И.Н. Ляпун [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2019. – № 1. – С. 5-10. DOI: 10.5281/zenodo.2562122.

18. Васильчева, Ж. М. Активация нейтрофильных лейкоцитов и уровень нейтрофилии в определении формы острого коронарного синдрома / Ж. М. Васильчева, Е.Д. Космачева, Л.М. Чуприненко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. –2013. –Т. 140. – № 5. – С. 63-65.

19. Ватутин, Н. Т. Неспецифический язвенный колит./ Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелек, В.А.Карапыш [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – Т. 24. – № 2. – С. 62-65.

20. Волкова, М. В. Клиническое значение ферментативной активности сыворотки крови, провоспалительных цитокинов и ферритина при ревматоидном артрите / М.В. Волкова, Е.В. Кундер, И.И. Генералов [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 77-83.

21. Воронина, Е. В. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е. В. Воронина, Н. В. Лобанова, И.Р. Яхин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 797-806. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806.

22. Галкин, А. А. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа / А.А. Галкин, В.С. Демидова // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. –2015. – № 2. – С. 25-31.

23. Герасимова, Е. В.Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56. – №4. – С. 486-493.

24. Главнов, П. В. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) / П.В. Главнов, Н.Н. Лебедева, В.А. Кащенко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2015. – № 4. – С. 48-72.
25. Глазова, Т. Г. Структурно-функциональные особенности эндотелиальных и лейкоцитарных клеток при бронхиальной астме у детей / Т. Г. Глазова, А.И. Рывкин, Р.М. Ларюшкина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т.94. – №4. – С. 24-29.
26. Горелов, А. В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии // А.В. Горелов, Е.В. Каннер // Медицинский совет. – 2018. – №2. – С. 135-140.
27. Горецкая, М. В. Роль нейтрофилов, лимфоцитов, клеток Ито, купферовских, дендритных и синусоидальных эндотелиальных клеток в печени / М. В. Горецкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 21. – № 1. – С. 28-34.
28. Григорьев, Е. В. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике / Е. В. Григорьев, В.Г. Матвеева, Д.Л. Шукевич [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18 – № 1. – С. 18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>.
29. Гурина, О. П. Иммунологический профиль у детей с болезнью Крона / О. П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т.19. – С. 114.
30. Давыдова, О. Е. Значение пристеночной микробиоты толстой кишки в подборе рациональной антибактериальной терапии у пациентов с язвенным колитом / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 157. – № 9. – С. 51–57.
31. Данилко, К. В. Полиморфизм генов IL-10, CTLA4 и предрасположенность к ревматоидному артриту / К.В. Данилко, Л.Ш. Назарова, Р.Р. Хабибуллина [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4. – № 2. – С. 18-

25.

32. Долгушин, И. И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых / И.И. Долгушин // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – №1. – С.30-37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.

33. Дорошенко, К. В. Диагностика болезни Крона в детском возрасте / К. В. Дорошенко, И.С. Цупик, Н.И. Марухно // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 70-72.

34. Досжан, А. Д. Особенности цитокинового профиля: последние достижения в изучении патогенеза воспалительных заболеваний кишечника / А. Д. Досжан, Р.Р. Бектаева, А.Ж. Галиева [и др.] // Клиническая медицина Казахстана. – 2018. – Т. 1 – № 47. – С. 14-17.

35. Дуброва, С. Э. Болезнь Крона тонкой кишки / С. Э. Дуброва, Г. А. Сташук, Ю.В. Горбачева // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №104(4). – С. 60-62.

36. Дудина, М. А. Особенности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови у больных активной акромегалии / М.А. Дудина, И. И. Гвоздев // Вестник ХГУ им. Н.Ф.Катанова. – 2015. – №12. – С. 38-41.

37. Дурлештер, В. М. Организационные подходы к диагностике и лечению больных с воспалительными заболеваниями кишечника / В. М. Дурлештер, Н.В. Корочанская, Е.В. Котелевский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 3. – С. 56-60. DOI: 10.25207 / 16086228-2018-25-3-56-60.

38. Дядичкина, О. В. Роль нейтрофилов в патологии беременности / О. В. Дядичкина, Л.Е. Радецкая // Охрана материнства и детства. – 2014. – Т. 23. – № 1. – С. 84-88.

39. Евсеева, Г. П. Диагностика энергодефицитных состояний у детей с хронической бронхолегочной патологией / Г.П.Евсеева, Е.И. Яковлев, О. А. Лебедько [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 46-51.

40. Егорова, Е. А. Ферментативные изменения в нейтрофилах крови у

больных лакунарной ангиной, осложненной паратонзиллярным абсцессом на фоне комплексной терапии / Е.А. Егорова, Х.М. Галимзянов, Р. С. Аракельян // *Universum: Медицина и фармакология* : электрон. научн. журн. – 2014. – № 2 (3). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/984>.

41. Ждан, В. Н. Антитела к ANTI-CCP, ревматоидный фактор и маркеры воспаления, как основные диагностические показатели у больных ревматоидным артритом // В.Н. Ждан, М.В. Ткаченко, М.Ю. Бабанина // *Мир медицины и биологии*. – 2019. – Т.15. – №2 (68). – С. 44-48.

42. Жебрун, Д. А. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите / Д. А. Жебрун, А. А. Тотолян, А. Л. Маслянский [и др.] // *Цитокины и воспаление*. – 2014. – Т.13. – №2. – С. 39-44.

43. Жебрун, Д. А. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом / Д. А. Жебрун, А. Л. Маслянский, А. Г. Титов [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – Т.53. – №1. – С. 58-62.

44. Заводовский, Б. В. Клинико-патогенетическое значение исследования метаболизма иммунокомпетентных клеток периферической крови при воспалительных ревматических заболеваниях : автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.00.39 / Заводовский Борис Валерьевич. – Волгоград, 2004. – 322 с.

45. Замолодчикова, Т. С. Катепсин G человека - многофункциональная протеаза иммунитета / Т. С. Замолодчикова, С. М. Толпыго, Б. Б. Шойбонов [и др.] // *Иммунология*. – 2018. – Т.39. – №2-3. – С. 151-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-151-157>.

46. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, И. Л. Халиф [и др.] // *Колопроктология*. – 2017. – № 2. – С. 7-29. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>

47. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической

ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Д. И. Абдулганиева [и др.] / РЖГГК. – 2015. – № 1. – С. 48-65.

48. Иммунология: учебник для вузов / Под ред. В. А. Черешнева, К. В. Шмагеля. – М. : Магистр-пресс, 2013. – 448 с.

49. Казанцева, И. А. Диагностическая ценность исследования цитохимической активности ферментов при наследственных митохондриальных болезнях / И.А. Казанцева, С.В. Котов, Е.В. Бородатая [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19. – №2. – С. 46-50.

50. Каратеев, А. Е. Поражение кишечника у больных спондилоартритами / А.Е. Каратеев, Е.А. Галушко // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – №2. – С. 190—199.

51. Каратеев, А. Е. Эйкозаноиды и воспаление / А. Е. Каратеев, Т. Л. Алейникова // Современная ревматология. – 2016. –Т.10. – №4. – С. 73-86.

52. Климова, С. В. Активность дегидрогеназ лимфоцитов при биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / С. В. Климова, Л. В. Кузнецова, Т.Д. Измайлова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – Т. 19. – № 3. – С. 33-34.

53. Климова, С. В. Клиническое значение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Климова Светлана Вячеславовна. – Москва, 2010. – 108 с.

54. Ключникова, О. А. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови и воспалительно-регенераторная реакция слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.05 / Ключникова Ольга Анатольевна. – Ставрополь, 2006. – 119 с.

55. Кляритская, И. Л. Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника / И. Л. Кляритская, Ю. А. Мошко, И. А. Вильцанюк // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – № 2. – С. 38-57.

56. Князев, О. В. Новые подходы к оценке эффективности терапии и дос-

тижения биологической ремиссии болезни Крона (клинический случай). Эффективная фармакотерапия / О. В. Князев, А. И. Парфенов, Н. А. Фадеева [и др.] // Гастроэнтерология. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 38-46.

57. Козакова, С. А. Субпопуляционный состав и функциональная метаболическая активность мононуклеарных клеток периферической крови при хронических вирусных заболеваниях печени : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Козакова Светлана Александровна. – Ставрополь, 2009. – 149 с.

58. Комарова, Е. Б. Изменения синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроскопии / Е. Б. Комарова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 3. – С. 241-244.

59. Комарова, Е. Б. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита / Е. Б. Комарова, Б. А. Ребров, А. К. Князева // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 72-76.

60. Комарова, Е. Б. Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания / Е. Б. Комарова // Современная ревматология. – 2017. – № 11. – С. 28-32.

61. Корнейчук, Е. П. Эшерихии как триггерный фактор в развитии неинфекционных заболеваний толстой кишки [Электронный ресурс] / Е. П. Корнейчук, В. В. Данилейченко, М. З. Тымкив [и др.] // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2015. – № 5-6 (18). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2206>.

62. Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е. А. Корниенко, А. Н. Крупина, Т. В. Габруская [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 6 (6). – С. 719-733.

63. Кузин, А. В. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / А. В. Кузин // Современная ревматология. – 2016. – № 2 (16). – С. 78-82.

64. Кузнецова, П. А. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом / П. А. Кузнецова, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. –

№3. – С. 44-49.

65. Кунст, М. А. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита / М. А. Кунст, С. П. Якупова, О. Д. Зинкевич [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1. – № 4 (80). – С. 56-58.

66. Курбатова, О. В. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни / О. В. Курбатова, Т. Д. Измайлова, А. Н. Сурков [и др.] // Вестник РАМН. Актуальные вопросы педиатрии – 2014. – № 7-8. – С. 78-84.

67. Куртасова, Л. М. Изменения иммунофенотипического спектра и ферментного профиля лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста с гипертрофией глоточной миндалины / Л. М. Куртасова, Н. А. Шакина, Т. В. Лубнина [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – № 6. – С. 633-639. Doi: 10.15690/vramn579.

68. Кусевич, Д. А. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные) / Д. А. Кусевич, А. С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (4). – С. 420-428.

69. Лебединская, О. А. Сравнительный анализ концентрации некоторых провоспалительных цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом и аксиальными спондилоартритами / О. А. Лебединская, И. З. Гайдукова, А. В. Апаркина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 1. – С. 119-120.

70. Ли, Л. А. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и биогенез активных форм кислорода в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией / Л. А. Ли, О. А. Лебедько, М. В. Ефименко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 47-51.

71. Маев, И. В. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона / И. В. Маев, Д. Н. Андреев // Молекулярная медицина. – 2014. – № 3. – С. 21-27.

72. Мазовка, К. Е. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в слизистой оболочке кишечника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от

активности заболевания / К. Е. Мазовка, А. В. Ткачев // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 53-56.

73. Маслянский, А. Л. Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом / А. Л. Маслянский, Д. А. Жебрун, А. Г. Титов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №1. – С. 10-15.

74. Матосова, Е. В. Морфофункциональная характеристика защитных механизмов нейтрофилов при бактериальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций / Е. В. Матосова, Б. Г. Андрюков // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62. № 4. – С. 223-229. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-223-229>.

75. Матюхин, А. А. Опыт применения неинвазивного маркера активности воспалительного процесса в толстой кишке у пациентов с полипами толстой кишки и язвенным колитом / А. А. Матюхин, А. В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – Т. 9. – № 1. – С. 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5135.pdf> (дата обращения: 05.11.2020).

76. Михайлова, А. С. Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии / А. С. Михайлова, О. М. Лесняк // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 55-59.

77. Мухаметова, Д. Д. Иммунный ответ к кишечной микробиоте при воспалительных заболеваниях кишечника / Д. Д. Мухаметова, Д. И. Абдулганиева, О. Д. Зинкевич [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 103-107.

78. Насонов, Е. Л. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – №6. – С. 590-599.

79. Насонов, Е. Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита:

эволюция болезни / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. –2017. – Т. 55 – № 3. – С. 277-294.

80. Насонов, Е. Л. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбияи Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA) / Е. Л. Насонов, Е. В. Зонова, О. Н. Иванова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 5. – С. 510-519.

81. Насонов, Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – №4. – С. 409-419.

82. Нестерова, И. В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г. А. Чудилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 219-230. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.

83. Нестерова, И. В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 / И. В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г. А. Чудилова // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 7-18. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.

84. Никитин, А. В. Значение кальпротектина для оценки активности воспаления при язвенном колите / А.В. Никитин, А.А. Матюхин, В. И. Мордасова [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 7. – С. 540—543. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-540-543.

85. Никулина, С. Ю. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Т.Ю. Большакова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 3. – С. 11-18.

86. Оксенюк, О. С. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки / О.С. Оксенюк, Ю.А. Калмыкова, О. Б. Смирнова [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 1. – С. 15-24.

87. Олейник, П. А. Антитела к HnRNP (RA33) у больных с ревматоидным артритом / П. А. Олейник, А. Л. Маслянский, В. И. Мазуров [и др.] // Меди-

цинский Академический журнал. – 2014. – Т.14. – №3. – С. 59-66.

88. Орлинская, Н. Ю. Значение морфологических исследований при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Н. Ю. Орлинская, Н. Ю. Широкова, О.В. Шумилова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 3 (54). – С. 31-34.

89. Орловская, И. А. Ревматоидный артрит: лабораторные модели заболевания / И.А. Орловская, Д.Д. Цырендоржиев, С.Н. Щелкунов// Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – № 3. – С. 203-210.

90. Павленко, В.В. Особенности экспрессии маркеров апоптоза при болезни Крона / В. В. Павленко, Г. А. Катаганова, Л. З. Амирханова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4. – №3. – С. 37-42.

91. Павленко, В.В. Роль провоспалительных нейропептидов при язвенном колите / В. В. Павленко, С. Б. Александрова, Е.А. Цурова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8. – №2. – С. 5-8.

92. Парфенов, А. И. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом / А.И. Парфенов, О.В. Князев, И.Н. Ручкина // ConsiliumMedicum. – 2015. – Т.17. – №8. – С. 47-50.

93. Пачкунова, М. В. Изучение некоторых цитокинов крови у больных ревматоидным артритом: клинко-иммунологические взаимосвязи / М. В. Пачкунова, Т.Г. Данилова, Е.В. Феофанова // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16 – № 3. – С. 273-280.

94. Петричук, С. В. Показатели популяционного состава лимфоцитов как предикторы эффективности терапии ингибитором TNF-а у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / С.В. Петричук, Л.В. Мирошкина, Е. Л. Семикина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 721-730. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-721-730.

95. Пивоварова, О. А. Диагностические критерии митохондриальной дисфункции при сахарном диабете 2 типа / О.А. Пивоварова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2016. – №4. – С. 36-43.

96. Пискунова, С. Г. Опыт применения адалимумаба у пациента с тяжелым течением болезни Крона с вторичной неэффективностью инфликсимаба / С. Г. Пискунова, Е.А. Лигостаева, Н.Н. Кобзева [и др.] // Главный врач Юга России. – 2018. – Т.62. – №3. – С. 7-10.
97. Пономарев, А. В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика / А.В. Пономарев // Иммунология. – 2016. – № 1. – С. 47-50.
98. Потапнев, М. П. Иммунные механизмы стерильного воспаления / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2015. – Т. 36. – № 5. – С. 312-318.
99. Рамазанова, А. Х. Воспалительные заболевания кишечника и тромбоз эмболические осложнения: новая проблема / А. Х. Рамазанова, И. Г. Мустафин, А.Х. Одинцова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2. – № 4 (89). – С. 90-92.
100. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с.
101. Рыжкова, А. И. Вторичный гемофагоцитарный синдром у детей первых месяцев жизни / А.И. Рыжкова, Е.Н. Серебрякова, Е.В. Сокол [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2015. – № 1. – С. 72-75.
102. Сагынбаева, В. Э. Антитела к *Saccharomyces Cerevisiae* как предиктор осложненного течения болезни Крона / В.Э. Сагынбаева, Л.Б. Лазебник // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 48-52.
103. Сарбаева, Н. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова // Гены и клетки. – 2016. – Т.9. – №1. – С. 9-17.
104. Сахаров, В. Н. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека / В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий // Вестник РАМН. – 2015. – Т.70. – №1. – С. 26-31.
105. Селиванова, Л. С. Морфологическая характеристика биопсийного материала подвздошной кишки: особенности в норме и при воспалительных заболеваниях кишечника / Л.С. Селиванова, Ж.В. Шароян, А.С. Тертычный // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т.10.

– №2. – С. 90-93.

106. Семинский, И. Ж. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1) / И.Ж. Семинский, С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 131. – № 8. – С. 30-33.

107. Смаилова, Ф. К. Опыт применения препарата инфликсимаб при неспецифическом язвенном колите: клиническое наблюдение / Ф.К. Смаилова, Р. Х. Караев, Р.А. Дулазов [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №2. – С. 537-540.

108. Соболева, Е. М. Ювенильный ревматоидный артрит: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Е. М. Соболева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – №4. – С. 38-45.

109. Совалкин, В. И. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) / В. И. Совалкин, Г. Р. Бикбавова, Ю. А. Емельянова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7. – №4. – С. 252 - 259. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259.

110. Соколов, А. В. В-клеточное звено в регуляции аутоиммунных заболеваний / А. В. Соколов, А. А. Шмидт, Я. А. Ломакин // Actanaturae (русскоязычная версия). – 2018. – Т.10. – №3(38). – С. 11-23.

111. Ставцев, Д. С. Значение иммуногенетических hla-маркеров в развитии язвенного колита (обзор литературы) / Д.С. Ставцев, Т.А. Астрелина, О. В. Князев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 22-26.

112. Ткачев, А. В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Никитина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 58. – С. 17-22.

113. Ткачев, А. В. Диагностическая значимость иммунологических маркеров при различных формах язвенного колита / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, Р.А. Беловолова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 334-338. DOI -<http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14081>.

114. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / Под. ред. А. А.Тотолян, И. С.Фрейдлин. – М. : Наука, 2000. – 231 с.

115. Третьякова, Ю. И. Оценка риска неблагоприятного течения язвенного колита с использованием определения полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа / Ю.И. Третьякова, А.П. Щекотова, И.А. Булатова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 138-143.

116. Тутина, О. А. Клинико-иммунологические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей (диагностика и коррекция терапии) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Тутина Ольга Анатольевна. – Нижний Новгород, 2010. – 138 с.

117. Халиф, И. Л. Хирургическое лечение и биологическая терапия при язвенном колите / И.Л. Халиф // РМЖ. – 2013. – № 31. – С. 16-32.

118. Харитонов, А. Г. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника / А.Г. Харитонов, О. Б.Щукина, Э. А. Кондрашина // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44. – №6. – С. 734-743.

119. Хрусталева, В. В. Использование активности лактатдегидрогеназы в клинической диагностике / В.В. Хрусталева, А.С. Гончар // Молодой ученый. – 2015. – № 7. – С. 40-42.

120. Цагова, М. Х. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов при диффузных болезнях соединительной ткани : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.11, 14.00.46 / Цагова Мадина Хамидбиевна – Санкт-Петербург, 2008. – 137 с.

121. Царегородцев, А. Д. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи / А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 5-14.

122. Чамиашвили, Г. Ш. Диагностическое и прогностическое значение цитохимических методов исследования нейтрофилов и моноцитов крови при хронических диффузных заболеваниях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Чамиашвили Георгий Шураевич. – Астрахань, 2005. – 24 с.

123. Черкасова, М. В. Клиническая информативность определения антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите / М.В. Черкасова, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. –

2015. – Т.60. – №2. – С. 46-49.

124. Черняев, А. А. Цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / А. А. Черняев, А. А. Демидов, Е. Н. Чернышева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18201>.

125. Чичасова, Н. В. Выбор терапевтической тактики при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли альфа / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2017. – Т.11. – №3. – С. 106-111.

126. Чичасова, Н. В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 60-71.

127. Чичасова, Н. В. Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2016. – Т.10. – №2. – С. 43-49.

128. Чичасова, Н. В. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа голимумаб в лечении ревматоидного артрита / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 76-85.

129. Чичасова, Н. В. Тофацитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении / Н.В. Чичасова // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.

130. Шапина, М. В. Применение препаратов 5- аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования / М.В. Шапина, И.Л. Халиф // Медицинский совет. – 2017. – №15. – С.44-50.

131. Шнайдер, М. А. Культура фибробластоподобных синовиальных клеток больных ревматоидным артритом: свойства и возможности / М. А. Шнайдер, В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 107-118. doi: 10.15789/1563-0625-2016-2-107-118.

132. Шпотин, В. П. Роль цитохимической активности моноцитов и нейтрофилов в диагностике и лечении больных хроническим гнойным средним оти-

том / В.П. Шпотин, И.Ф.Вишневецкая, Х.М. Галимзянов, А.И. Проскурин // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6. – № 4. – С. 79-84.

133. Щукина, О. Б. Факторы прогноза болезни Крона / О.Б. Щукина // Альманах клинической медицины. – 2014. – №33. – С. 3-13.

134. Ярошевская, Т. В. Значение исследования фекального кальпротектина в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей / Т. В. Ярошевская, Е.В. Скрыбина, Н.Б. Сапа // Здоровье ребенка. – 2018. – Т.13. – №2. – С. 172-175.

135. Actis, G. C. The Changing Face of Inflammatory Bowel Disease: Etiology, Physiopathology, Epidemiology / G.C. Actis // Ann Colorectal Res. – 2016. – Vol. 4. – №1. – P. e32942.

136. Al-Meghaiseeb, E. Association of tumor necrosis factor- α and -P gene polymorphisms in inflammatory bowel disease / E. Al-Meghaiseeb, A. Al-Robayan, M. Al-Otaibi [et al.] // J. Inflamm. Res. – 2016. – № 9. – P. 133-140. DOI: 10.2147/JIR.S101225.

137. Alzoghaibi, M. A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease / M.A. Alzoghaibi // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – № 39. – P. 6540-6547.

138. Amiot, A. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases / A. Amiot, L. Peyrin-Biroulet // Therap Adv Gastroenterol. – 2015. – Vol. 8. – № 2. – P. 66-82.

139. Berns, M. Anti-TNF- α therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future / M. Berns, D.W. Hommes // Expert Opin Investig Drugs. – 2016. – Vol. 25(2). – P. 129-143.

140. Chelakkot, C. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications / C. Chelakkot, J. Ghim, S. H. Ryu // Exp. Mol. Med. – 2018. – Vol. 50. – P. 103.

141. Chistiakov, D. A. How do macrophages sense modified low-density lipoproteins? / D.A. Chistiakov, A.A. Melnichenko, A.N. Orekhov [et al.] // Int J Cardiol. – 2017. – Vol.230. – P. 232-240. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.164.

142. Chokesuwattanaskul, S. Metabolic analysis of rheumatoid arthritis neutrophils: a new way to measure activation of cells in disease / S. Chokesuwattanaskul, M. M. Phelan, R. J. Moots [et al.] // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 56 (2). – P.ii19. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex062.244>

143. Coffelt, S. B. Neutrophils in cancer: neutral no more / S. B. Coffelt, M. D. Wellenstein, K.E. de Visser // *Nature Reviews Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – № 7. – P 431.

144. Cohen, M. D. Rituximab for Rheumatoid Arthritis / M.D. Cohen, E. Keystone // *Rheumatol Ther*. – 2015. – Vol. 2. – №2. – P. 99-111. DOI: 10.1007/s40744-015-0016-9.

145. Cozijnsen, M. A. Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for Pediatric Crohn's Disease: Improved Benefits Through Treatment Optimization, Deeper Understanding of Its Risks, and Reduced Costs due to Biosimilar Availability / M. A. Cozijnsen, J. N. Samsom, L. de Ridder // *Paediatr Drugs*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 19-28. DOI: 10.1007/s40272-017-0266-9.

146. De Cruz, P. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review / P. De Cruz, M.A. Kamm, L. Prideaux [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis*. – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P. 429-444.

147. De Haas, N. Improving cancer immunotherapy by targeting the STATE of MDSCs / N. De Haas, C. de Koning, L. Spilgies [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5. – №7. – P. 634-642.

148. De Oliveira, S. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse / S. De Oliveira, E.E. Rosowski, A. Huttenlocher // *Nat. Rev. Immunol*. – 2016. – Vol.16. – №6. – P. 378-391.

149. Dhillon, S.S. Variants in nic-otinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease / S.S. Dhillon, R. Fattouh, A. Elkadri [et al] // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol.147. – №3. – P. 680-689. DOI: 10.1053/j.gas-tro.2014.06.005.

150. Dongsheng, Z. Cyclophilin A aggravates collagen-Induced arthritis via promoting classically activated macrophages / Z. Dongsheng, F. Zhiguang, J. Junfeng

[et al.] // *Inflammation*. – 2017. – Vol.40. – №5. – P. 1761-1772. DOI: 10.1007/s10753-017-0619-0.

151. Edilova, M. I. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis / M. I. Edilova, Ali Akram, A. Abdul-Sater // *Biomedical Journal*. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>

152. Fiocchi, C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease / C. Fiocchi; перевод английского А.О. Головенко // *Колопроктология*. – 2015. – № 1(51). – С. 5-20.

153. Fourie, S. Living with inflammatory bowel disease: A review of qualitative research studies / S. Fourie, D. Jackson, H. Aveyard // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2018. – Vol. 87. – P. 149-156.

154. Geering, B. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils / B. Geering, C. Stoeckle, S. Conus [et al.] // *Trends Immunol.* – 2013. – Vol. 34. – № 8. – P. 398-409.

155. Gheita, T.A. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results / T.A. Gheita, E.I. Gazzar II, H. S. El-Fishawy et al. // *Clin Rheumatol.* – 2014. – №33(5). – P. 713-717. DOI: 10.1007/s10067-013-2469-y. Epub 2014 Jan 3.

156. Gisbert, J. P. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / J. P. Gisbert, A. C. Marin, M. Chaparro // *Am J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – № 5. – P. 632-647.

157. Gomollôn, F. Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollôn, A. Dignass, V. Annese [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2017. – Vol.11. – №7. – P. 3-25.

158. Grainger, J. R. Neutrophils worm their way into macrophage long-term memory / J.R. Grainger, R.K. Grencis // *Nature Immunol.* – 2014. – Vol. 15 – № 10. – P. 902-904.

159. Grayson, P. C. At the Bench: Neutrophils extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases /

P. C. Grayson, M. Kaplan // *J. Leukoc Biol.* – 2016. – Vol. 99. – №2. – P. 253-264. DOI: 10.1189/jlb.5BT0615-247R.

160. Guan, Q. Recent Advances: The Imbalance of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease / Q. Guan, J. Zhang // *Mediators of Inflammation.* – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 4810258, 8 p.

161. Hall, A. B. Human genetic variation and the gut microbiome in disease / A. B. Hall, A. C. Tolonen, R. J. Xavier // *Nat Rev Genet.* – 2017. – Vol. 18(11). – P. 690-699.

162. Harbord, M. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management / M. Harbord, R. Eliakim, D. Bettenworth [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2017. – Vol.11. – №7. – P. 769-784.

163. Hazeldine, J. The impact of trauma on neutrophil function / J. Hazeldine, P. Hampson, J.M. Lord // *Injury Int. J. Care Injured.* – 2014. – Vol. 45. – P. 1824-1833.

164. Horckmans, M. Neutrophils orchestrate postmyocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype / M. Horckmans, L. Ring, J. Duchene [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – №38. – P. 187-197.

165. Jenne, C. N. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis / C.N. Jenne, S. Liao, B. Singh // *Cell and Tissue Research.* – 2018. – Vol. 371. – № 3. – P. 395-397. DOI: 10.1007/s00441-018-2802-5.

166. Kalö, Z. Patient access to reimbursed biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in the European region / Z. Kalö, Z. Vokö, A. Östör [et al.] // *J Mark Access Health Policy,* 2017. – Vol. 5. – №1. – P. 1345-13580. DOI: 10.1080/20016689.2017.1345580.

167. Kotas, M. E. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility / M. E. Kotas, R. Medzhitov // *Cell.* – 2015. – Vol.160. – №5. – P. 816-827. DOI: 10.1016/j. cell.2015.02.010.

168. Lichtenstein, G. R. Clinical guideline: management of Crohn's disease in adults / G.R. Lichtenstein, E.V. Loftus, K.L. Isaacs [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2018. – Vol.113. – №4. – P. 481-517.

169. Littlewood-Evans, A. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis / A. Littlewood-Evans, S. Sarret, V. Apfel [et al.] // *J Exp Med*. – 2016. – №213 (9). – P. 1655–1662. <https://doi.org/10.1084/jem.20160061>

170. Mare, T. A. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation / T. A. Mare, D.F. Treacher, M. Shankar-Hari [et al.] // *Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 57. DOI: 10.1186/s13054-015-0778-z.

171. Mills, E. L. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages / E.L. Mills, B. Kelly, A. Logan [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167. – №2. – P. 457-470.

172. Mitsuyama, K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease / K. Mitsuyama, M. Niwa, H. Takedatsu [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22. – № 3. – P. 1304-1310. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1304>.

173. Muthas, D. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications / D. Muthas, A. Reznichenko, C. A. Balendran [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 52 (2). P. 125-135. doi: 10.1080/00365521.2016.1235224. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27610713.

174. Navegantes, K. C. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity / K. C. Navegantes, R. de Souza Gomes, P.T. Pereira [et al.] // *J TranslMed*. – 2017. – Vol.15. –№1. – P. 36. DOI: 10.1186/s12967-017-1141-8.

175. Negroni, A. Apoptosis, necrosis, and necroptosis in the gut and intestinal homeostasis / A. Negroni, S. Cucchiara, L. Stronati // *Mediators Inflamm*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 250-762.

176. Neurath, M. F. Current and emerging therapeutic targets for IBD / M. F. Neurath // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – Vol. 14(5). – P. 269-278.

177. Ni, J. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? / J. Ni, G. D. Wu, L. Albenberg [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – Vol. 14 (10). – P. 573-584.

178. Okba, A. M. Neutrophil / lymphocyte ratio and lymphocyte / monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity / A. M. Okba, M. M. Amin, A. S. Abdelmoaty [et al.] // *Auto Immun Highlights*. – 2019. – №10 (1). – P. 4-13. doi:10.1186/s13317-019-0114-8

179. O'Neill, L. A. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function / L.A. O'Neill, E.J. Pearce // *J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 213. – №1. – P. 15-23.

180. Osadchuk, M. A. P182 intestinal diffuse neuroendocrine system and proliferation indicators in prediction of non-specific ulcerative colitis occurrence and course / M. A. Osadchuk, A. M. Osadchuk, K. S. Solodenkova [et al.] // *Journal of Crohns and Colitis*. – 2018. – Vol. 12. – N S1. – P. S190-S191.

181. Pagliarini, D. J. Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry / D. J. Pagliarini, J. Rutter // *Genes Dev.* – 2013. – Vol. 27 – № 24. – P. 2615-2627.

182. Palomo, J. N. The interleukin (IL)-1 cytokine family-balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases / J.N. Palomo, D.G. Dietrich, P. Martin [et al.] // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 76. – №1. – P. 25-37.

183. Park, S. A. Neutrophil extravasation cascade: what can we learn from two-photon intravital imaging? / S.A. Park, Y.M. Hyun // *Immune Network*. – 2016. – Vol. 16. – №6. – P. 317-321.

184. Peterson, C. T. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota / C.T. Peterson, V. Sharma, L. Elmen [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2015. – Vol. 179 (3). – P. 363-377.

185. Prame Kumar, K. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease / K. Prame Kumar, A. G. Nicholls, C. H. Y. Wong // *Cell Tissue Res*. – 2018. – № 371. – P. 551-565. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2753-2>.

186. Rashid, T. Autoimmunity in Rheumatic Diseases Is Induced by Microbial Infections via Cross reactivity or Molecular Mimicry / T. Rashid, A. Ebringer // *Autoimmune Dis*. – 2013. – № 1. – P. 3-20.

187. Rogatzki, M. J. Lactate is always the end product of glycolysis /

M. J. Rogatzki, B.S. Ferguson // *Front Neurosci.* – 2014. – № 9. – P. 22.

188. Rosa, A. P. Neonatal hyperglycemia induces oxidative stress in the rat brain: the role of pentose phosphate pathway enzymes and NADPH oxidase / A. P. Rosa, C.E. Jacques, L.O. de Souza [et al.] // *Biochem.* – 2015. – Vol. 403 (1-2). – P. 159-167.

189. Sairenji, T. An Update on Inflammatory Bowel Disease / T. Sairenji, K. L. Collins, D.V. Evans // *Prim Care.* – 2017. – Vol. 44(4). – P. 673-692.

190. Scapini, P. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions / P. Scapini, O. Marini, C. Tecchio [et al.] // *Immunol Rev.* – 2016. – Vol. 273. – № 1. – P. 48-60. DOI: 10.1111/imr. 12448.

191. Segal, A. W. Studies on patients establish Crohn's disease as a manifestation of impaired innate immunity / A. W. Segal // *J Intern Med.* – 2019. – Vol. 286 (4). – P. 373-388. doi: 10.1111/joim.12945. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31136040.

192. Seidelin, J. Regulation of antiapoptotic and cytoprotective pathways in colonic epithelial cells in ulcerative colitis / J. Seidelin // *Scand J. Gastroenterol.* – 2016. – № 51. – P. 1-29. DOI: 10.3109/00365521.2016.1101245.

193. Simon, E. G. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? / E.G. Simon, S. Ghosh, M. Iacucci [et al.] // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2016. – №9(1). – P. 26-36. DOI: 10.1177/1756283X15618130.

194. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 / J. S. Smolen, R. Landewe, F. C. Breedveld [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 3. – № 73. – P. 492-509.

195. Smolen, J. S., Rheumatoid arthritis / J.S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // *Lancet.* – 2016. – Vol.388. – P. 2033-2038. URL: [http:// dx.doi.org/10.1016/S1406736\(16\)30173-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1406736(16)30173-7).

196. Souza, H. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art / H. Souza, C. Fiocchi // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 13. – P. 13-27.

197. Sreeramkumar, V. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation / V. Sreeramkumar, J. M. Adrover, I. Ballesteros [et al.] // *Science.* – 2014.

– Vol. 346 (6214). – P. 1234-1238.

198. Stepanov, Y.M. The role of biomarkers in the diagnostics of chronic inflammatory bowel diseases / Y.M. Stepanov, I.V. Psareva // *Gastroenterologia*. – 2017. – Vol. 51. – №1. – P. 56-63. DOI: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872. (in Ukrainian).

199. Stidham, R. W. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease / R. W. Stidham, T. C. Lee, P. D. Higgins [et al] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol.39. – №12. – P. 1349-1362.

200. Stidham, R. W. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of ulcerative colitis / R.W. Stidham, T.C. Lee, P. D. Higgins [et al] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol.39. – №7. – P. 660-671.

201. Toes, R. Pathogenic effector functions of ACPA: Where do we stand? / R. Toes, D. S. Pisetsky // *Ann. Rheum. Dis*. – 2019. – Vol.78. – P. 716–721.

202. Udalova, I. A. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis / I.A. Udalova, A. Mantovani, M. Feldmann // *Nat Rev Rheumatol*. – 2016. – Vol. 12. – №8. – P. 472-485. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.91.

203. Uniken Venema, W. T. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality / W.T. Uniken Venema, M.D. Voskuil, G. Dijkstra [et al.] // *J Pathol*, – 2017. – Vol. 241(2). – P. 146-158.

204. Vetter, M. Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges / M. Vetter, M.F. Neurath // *Therap Adv Gastroenterol*. – 2017. – Vol.10. – №10. – P. 773-790.

205. Wang, Z. Z. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype / Z. Z. Wang, K. Shi, J. Peng // *Biomed. Reports*. – 2017. – №. 6. – P. 401-410. <https://doi.org/10.3892/br.2017.860>.

206. Weyand, C. M. Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis / C. M. Weyand, J. J. Goronzy // *Nat Rev Rheumatol*. – 2017. – Vol. 13 (5). – P. 291-301. doi:10.1038/nrrheum.2017.49

207. Weyand, C. M. Metabolic signatures of T-cells and macrophages in rheumatoid arthritis / C.M. Weyand, M. Zeisbrich, J. J. Goronzy // *Curr Opin Immunol.* – 2017. – № 46. – P. 112-120. doi:10.1016/j.coi.2017.04.010

208. Winterbourn, C. C. Reactive oxygen species and neutrophil function / C. C. Winterbourn, A.J. Kettle, M.B. Hampton // *Annu. Rev Biochem.* – 2016. – № 85. – P. 765-792. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060815-014442.

209. Xu, X. Y. Correlation of DNase I in serum and synovial fluid with inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis / X. Y. Xu, W.-F. Yang, S-G. Zhang[et al.] // *Journal of Southern Medical University.* – 2016. – Vol. 36. – № 9. - P. 1204-1208.