

УДК 616.344-002-031.84+612.017]-097-089.168-06

© А. С. Прилуцкий, П. Ф. Гюльмамедов, Э. А. Майлян, 2009.

ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ КРОНА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННЫХ РАДИКАЛЬНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИЙ ИСХОДЯ ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕАКТИВНОСТИ

А. С. Прилуцкий, П. Ф. Гюльмамедов, Э. А. Майлян

Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, г. Донецк.

THE PROGNOSIS OF RISK CROHN'S DISEASE RECURRENCES DEVELOPMENT AFTER RADICAL AND REGENERATIVE OPERATIONS FROM OF PATIENTS REACTIVITY INDICATORS

A. S. Prilutsky, P. F. Giulmamedov, E. A. Mailyan

SUMMARY

The 65 patients with Crohn's disease at implementation works were investigate. The estimation of reactivity indicators of patients was spent before performance radical and regenerative operations. Within a year after operative treatments patients were under supervision for the purpose of revealing disease recurrence. The risk of development of Crohn's disease recurrence within 1 year after operative treatment was in the best way described by the equation which considered presence of IgA-antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*, concentrations of C3a, C-RP, IL-1-beta, TGF-beta1 and antibodies to lipopolisaccharides. The obtained data is expedient for using by preparation and selection patients with Crohn's disease for carrying out of operative treatment.

ПРОГНОЗ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ У ХВОРИХ ХВОРОБОЮ КРОНА ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНИХ РАДИКАЛЬНОЇ ТА ВІДБУДОВНОЇ ОПЕРАЦІЙ ВИХОДЯЧИ З ПОКАЗНИКІВ РЕАКТИВНОСТІ

О. С. Прилуцкий, П. Ф. Гюльмамедов, Э. А. Майлян

РЕЗЮМЕ

При виконанні роботи було обстежено 65 хворих хворобою Крона. Оцінка показників реактивності хворих здійснювалась перед виконанням радикальної та відбудовної операцій. Протягом року після оперативних втручань хворі перебували під спостереженням з метою виявлення загострення захворювання. Ризик розвитку загострення хвороби Крона протягом 1 року після оперативного лікування щонайкраще описувався рівнянням, що враховувало наявність антитіл класу IgA до *Saccharomyces cerevisiae*, концентрацій у сироватці крові C3a компонента комплементу, C-реактивного білка, ІЛ-1-бета, TGF-beta₁ і антитіл до ліпополісахаридів. Отримані дані доцільно використовувати при підготовці та відборі хворих хворобою Крона для проведення їм оперативного лікування.

Ключевые слова: болезнь Крона, риск развития обострений, радикальные и восстановительные операции, реактивность.

С середины 80-х годов отмечается неуклонный рост частоты выявления болезни Крона среди населения различных стран мира. К настоящему времени заболеваемость данной патологией составляет 2-4, а распространенность достигает 30-50 случаев на 100 000 населения [1, 2, 3]. Используемые методы консервативного лечения, к сожалению, не всегда дают выраженный клинический эффект. Несмотря на проводимое лечение у значительной части больных заболевание прогрессирует и приводит к развитию осложнений. Не всегда достигается стойкая клиническая ремиссия и в результате выполнения различных видов оперативных вмешательств [4, 5]. В различные сроки после оперативного лечения возможно развитие обострения болезни Крона. Вместе с этим, врач при подготовке и отборе больных для оперативного лечения не имеет весомых критериев, определяющих прогноз течения болезни и развития обострения в дальнейшем.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось определение исходя из показателей реактивности организма прогностических критериев развития

после оперативного лечения (радикальная и восстановительная операции) либо ремиссии, либо обострения болезни Крона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении работы перед проведением радикальной и восстановительной операций было обследовано 65 больных болезнью Крона. Контрольными данными служили результаты обследования 23 здоровых лиц аналогичного возраста.

Исследование включало проведение общего анализа крови [6], определение хемилюминесценции лейкоцитов [7], антиоксидантных показателей сыворотки [8], общей активности комплемента [6]. В сыворотке крови устанавливались концентрации IgG, А, М [9] и циркулирующих иммунных комплексов [10]. Используя метод иммуноферментного анализа, сыворотки крови исследовались на уровни C3a компонента комплемента, TNF-alfa, ИЛ-1-бета, ИЛ-8, СРБ, антител к липополисахаридам («Укрмедсервис», Донецк, Украина); TGF-beta₁ («R&D Systems», США), антинейтрофильных антител («Orgentec»,

США) и антител класса IgA к *Saccharomyces cerevisiae* («Immco Diagnostics», США). Показатели экспрессии мононуклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95, DR определяли с помощью реакции прямой иммуофлюоресценции [11]. Для статистической обработки полученного материала использовались программы «MedStat», «Biostat» и «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено, что поочередно выполненные больным болезнью Крона радикальная и восстановительная операции в 60,0 % случаев обеспечивали в течение периода наблюдения (1 год) клиническую ремиссию заболевания (у 39 больных из 65). Несмотря на хорошие результаты, полученные после проведения оперативного лечения больных болезнью Крона, тем не менее, следует указать на то, что все-таки 40,0 % больных дали обострение заболевания. В связи с этим нами была предпринята попытка изучить исходные (перед операцией) особенности иммунологической реактивности больных болезнью Крона, которые, возможно, и определяют вариант течения послеоперационного периода в дальнейшем: опосредуют либо ремиссию, либо реактивацию патологического процесса.

Для этого все больные в зависимости от клинического эффекта лечения были распределены в 2 группы. Первую группу составили 39 больных, которые имели в течение периода наблюдения ремиссию. Во вторую вошли 26 пациентов, давшие после радикальной и восстановительной операций обострение основного заболевания. В анализ были взяты результаты обследования больных, полученные до оперативного лечения. Для установления маркеров риска и определения их значимости в развитии обострения была проведена не только описательная статистика, но и линейный дискриминантный анализ.

Результаты проведенного сравнительного анализа отдельных показателей общего анализа крови, спонтанной миграции и хемилюминесценции лейкоцитов показали отсутствие различий большинства показателей, определенных в двух вышеуказанных исследуемых группах (табл.1). Как пациенты, имевшие ремиссию, так и больные болезнью Крона, давшие обострение после оперативного лечения, характеризовались одинаковыми изменениями ($P < 0,05$ - $P < 0,001$) исходно определенных у них уровней лейкоцитов (повышение), сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (снижение), спонтанной миграции и хемилюминесценции лейкоцитов (повышение). Исключение составил уровень палочкоядерных нейтрофилов, показатель которых был выше в группе лиц, давших после лечения обострение ($P < 0,05$).

Больные болезнью Крона обеих групп характеризовались ($P < 0,05$ - $P < 0,01$) повышенными концент-

Таблица 1
Сравнение уровней лейкоцитов, отдельных показателей лейкоцитарной формулы и функциональной активности лейкоцитов, определенных до проведения радикальной и восстановительной операций, у больных болезнью Крона, давших после вышеуказанных операций в течение 1 года ремиссию или обострение

Группа	Фон	Уровень лейкоцитов (М.П., х10 ⁹ /л)	Уровень палочкоядерных нейтрофилов (М.П., %)	Уровень лимфоцитов (М.П., %)	Спонтанная миграция лейкоцитов (М.П., л/сек)	Хемилюминесценция лейкоцитов (М.П., л/сек)
1	Уровень лейкоцитов	11,7 ± 0,8	22,2 ± 0,7	15,9 ± 0,9	5,2 ± 0,17	0,07 ± 0,005
	Уровень палочкоядерных нейтрофилов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
2	Уровень лейкоцитов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
	Уровень палочкоядерных нейтрофилов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
3	Уровень лейкоцитов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
	Уровень палочкоядерных нейтрофилов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
4	Уровень лейкоцитов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
	Уровень палочкоядерных нейтрофилов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
5	Уровень лейкоцитов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004
	Уровень палочкоядерных нейтрофилов	11,3 ± 0,8	22,1 ± 0,5	15,5 ± 0,4	5,0 ± 0,17	0,07 ± 0,004

рациями иммуноглобулинов класса IgM, циркулирующих иммунных комплексов, С3а компонента комплемента и сниженными показателями общей активности комплемента, содержания антиоксидантов и антиоксидантной активности сыворотки крови (табл.2). Вместе с тем, следует отметить установленное отличие больных, давших обострение, от лиц, имевших стойкую ремиссию, по уровню С3а компонента комплемента. Развитие обострений сочеталось у больных болезнью Крона с более высокими исходными уровнями вышеуказанного показателя (P<0,05).

Как в одной, так и другой выделенных группах больных болезнью Крона были установлены одинаково сниженные (P<0,05 - P<0,001) уровни экспрессии лимфоцитами CD3 и CD4 рецепторов и повышенные – CD95 и DR (табл.3). При этом группы больных по показателям экспрессии лимфоцитами изученных дифференцировочных антигенов существенно между собой не различались (P>0,05).

Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют о том, что развитие у больных болезнью Крона обострения после оперативного лечения сочеталось с повышенной частотой выявления у них антител класса IgA к *Saccharomyces cerevisiae* (P<0,01). Кроме того, развитие обострения у данных больных ассоциировалось с более высокими исходными уровнями в сыворотке крови ИЛ-1-бета (P<0,001), С-реактивного белка (P<0,05) и антител к липополисахаридам (P<0,05). Концентрации же TGF-beta₁ были значительно ниже, чем в группе больных с клинической ремиссией, и определялись на уровне аналогичного показателя здоровых лиц (P<0,001).

Таким образом, больные болезнью Крона с развившимся после комплекса оперативных вмешательств (радикальная и восстановительная операции) обострением характеризовались рядом особенностей исходных показателей их реактивности (более резкое увеличение уровней палочкоядерных нейтрофилов, С3а, ИЛ-1-бета, С-РБ и антител к липополисахаридам при нормальных значениях TGF-beta₁), а также повышенной частотой регистрации у них маркера инфекции *Saccharomyces cerevisiae*.

Большая часть из этих же показателей оказалась наиболее значимой и при проведении дискриминантного анализа для определения риска развития обострения болезни Крона после оперативного лечения. Риск формирования обострения (РФО) лучше всего и статистически значимо (P<0,05) описывался формулой, исходя показателей, определенных на момент начала лечения:

$$РФО = 0,07 + 0,31xIgA/S.C. + 0,001xC3a + 0,003xСРБ + 0,006xЛПС + 0,002xИЛ-1 - 0,01xTGF.$$

Примечание: а) наличие обострения (РФО) расценивалось как значение 1,0, а развитие ремиссии – 0,0; б) наличие антител класса IgA к *Saccharomyces cerevisiae* (IgA/S.C.) обозначалось цифрой 1,0, а ее отсутствие - 0,0; в) С3а, СРБ, ИЛ-1, TGF и ЛПС –

Таблица 2
Сравнение показателей гуморального звена иммунной системы, системы комплемента и антиоксидантной активности сыворотки, определенных до проведения радикальной и восстановительной операций, у больных болезнью Крона, давших после вышеуказанных операций в течение 1 года ремиссию или обострение

Показатель	Уровень (M±σ) в сыворотке крови		P
	до операции	после операции	
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ЛПС (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12	1,33±0,12	0,0001
ИЛ-1β (M±σ) (нг/мл)	133,7±10,13	104,7±12,1	0,0001
С-РБ (M±σ) (мг/л)	1,33±0,12</		

Таблица 3

Сравнение показателей экспрессии лимфоцитами крови дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95, DR, определенных до проведения радикальной и восстановительной операций, у больных болезнью Крона, давших после вышеуказанных операций в течение 1 года ремиссию или обострение

Группа обследуемых	Число групп	Уровень экспрессии антигена (M, m, %)			Уровень экспрессии антигена (M, m, %)			Уровень экспрессии антигена (M, m, %)			Среднее значение (M, m, %)
		CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	CD95	DR	CD3	CD4	
Кровь больных до операции	1	62,3±1,7	20,7±0,9	20,4±0,9	11,0±0,7	13,4±0,7	14,2±0,9	10,3±0,4	14,2±0,9	14,2±0,9	14,2±0,9
	2	63,0±1,9	27,4±1,9	19,3±0,9	11,2±0,9	12,9±0,9	12,7±0,9	10,6±0,4	12,7±0,9	12,7±0,9	12,7±0,9
	3	73,1±1,9	33,4±1,9	21,9±0,7	15,7±1,0	12,3±0,9	2,0±0,9	12,3±0,9	2,0±0,9	2,0±0,9	2,0±0,9
После операции	1-3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	1-2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2-3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 4

Уровни в сыворотке крови отдельных цитокинов, СРБ, АТ к липополисахаридам и частота обнаружения антинетрофильных цитоплазматических антител и антител класса IgA к *Saccharomyces cerevisiae*, определенных до радикальной и восстановительной операций, у больных болезнью Крона, давших после вышеуказанных операций в течение 1 года ремиссию или обострение

Группа обследуемых	Число групп	Уровень (M, m) цитокина (M, m, %)			Уровень (M, m) цитокина (M, m, %)			Уровень (M, m) цитокина (M, m, %)			Частота выявления антител к S. cerevisiae (%)
		IL-1	IL-6	IL-8	IL-10	IL-17	IL-18	IL-17	IL-17	IL-17	
Кровь больных до операции	1	33,2±2,7	10,1±1,4	133,9±19,7	213,3±19,9	203,9±2,9	33,1±3,9	33,1±3,9	33,1±3,9	33,1±3,9	33,1±3,9
	2	31,0±2,9	37,3±2,1	33,4±2,9	134,1±19,9	31,1±1,0	33,1±3,9	33,1±3,9	33,1±3,9	33,1±3,9	33,1±3,9
	3	1,4±0,7	3,9±0,9	2,0±0,9	1,8±0,9	1,9±0,2	2,0±0,7	2,0±0,7	2,0±0,7	2,0±0,7	2,0±0,7
После операции	1-3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	1-2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2-3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

концентрации в сыворотке крови С3а компонента комплемента, С-реактивного белка, ИЛ-1-бета, TGF-beta, и антител к ЛПС соответственно.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить исходные особенности реактивности больных болезнью Крона, ассоциирующиеся с развитием в постоперационный период обострения заболевания. Наличие выявленных связей позволило математически описать риск развития обострения при помощи формулы, учитывающей как уровни отдельных показателей воспалительного процесса, цитокинового статуса, так и инфицированность больных *Saccharomyces cerevisiae* и интенсивность иммунного ответа к ЛПС. Следует отметить, что изучение факторов риска развития обострения болезни Крона после оперативного лечения производился и другими авторами. Было показано влияние на течение болезни Крона в постоперационный период наследственных факторов, возраста больных и клинических характеристик заболевания, морфологических особенностей стенки кишечника, медикаментозной терапии, курения, особенностей питания [12, 13, 14, 15]. Наряду с важной ролью генетических факторов и курения отмечается также значение и бактериальной флоры кишечника [4]. Причем, необходимо указать, что участие бактерий в патогенезе обострения болезни Крона согласуется с нашими данными о выявленной ассоциации уровней антител к ЛПС и развитием обострения заболевания. Кроме того, следует отметить, что результаты наших исследований согласуются с данными других работ [16, 17, 18, 19], показывающие важность определения отдельных воспалительных маркеров (С-реактивный белок, СОЭ, лейкоциты периферической крови и др.) как для оценки активности патологического процесса, так и для прогноза развития обострения болезни Крона. Вместе с тем необходимо указать, что в доступной литературе отсутствуют данные о прогностической роли отдельных цитокинов, С3а-компонента комплемента, наличия инфицированности *Saccharomyces cerevisiae*. Кроме того, полученные нами результаты, свидетельствуют о необходимости использования для прогноза рецидива заболевания изученных показателей не по отдельности, а в комплексе. Причем, каждый из приведенных в уравнении показателей позволяет существенно повысить прогностическую ценность уравнения в целом.

ВЫВОДЫ

1. Больные болезнью Крона, давшие обострение после выполненных радикальной и восстановительной операций, отличаются от пациентов, имевших в течение срока наблюдения (1 год) ремиссию, наличием исходно сниженных уровней TGF-beta₁ (P<0,001), более высоких значений палочкоядерных нейтрофилов (P<0,05), С3а-компонента комплемента (P<0,05), ИЛ-1-бета (P<0,001), С-реактивного белка

(P<0,05) и антител к липополисахаридам (P<0,05) при повышенной частоте выявления антител класса IgA к *Saccharomyces cerevisiae* (P<0,01).

2. Риск развития обострения болезни Крона в течение 1 года после радикальной и восстановительной операций наилучшим образом описывается уравнением исходя из наличия антител класса IgA к *Saccharomyces cerevisiae*, концентраций в сыворотке крови С3а компонента комплемента, С-реактивного белка, ИЛ-1-бета, TGF-beta, и антител к липополисахаридам.

3. Полученные данные целесообразно использовать при подготовке и отборе больных болезнью Крона для проведения им радикальной и восстановительной операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jantchou P. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy) / P.Jantchou, E.Monnet, F.Carbonnel / Gastroenterol. Clin. Biol. - 2006. - №6-7. - P.859-867.
2. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease / K.Karlinger, T.Gyurke, E.Makц [et al.] // Eur. J. Radiol. - 2000. - №3. - P.154-167.
3. Sood A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia / A.Sood, V.Midha // Indian J. Gastroenterol. - 2007. - №6. - P.285-289.
4. Nos P. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach / P.Nos, E.Domenech // World J. Gastroenterol. - 2008. - №14. - P.5540-5548.
5. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease / F.L.Wolters, M.G.Russel, J.Sijbrandij [et al.] // Gut. - 2006. - №8. - P.1069-1070.
6. Лабораторные исследования в клинике: Справочник / [Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.]; под ред. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
7. Павленко Р.А. Хемиллюминисцентный метод определения окислительной активности нейтрофилов в процессе фагоцитоза / Р.А.Павленко, Ю.А.Куденко // Лабораторное дело. - 1988. - №1. - С.35-37.
8. Владимиров Ю.А. Хемиллюминисценция сыворотки крови в присутствии солей двухвалентного железа / Ю.А.Владимиров, Р.Р.Фархутдинов, М.Н.Молоденков // Вопросы медицинской химии. - 1976. - Т.22, Вып.2. - С.216-223.
9. Mancini G. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion / G.Mancini, A.O.Carbonare, J.H.Naremans // Immunochemistry. - 1965. - Vol.2, N3. - P.-235-240.
10. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А.Гриневич, А.Н.Алферов // Лаб. дело. - 1981. - N8. - С.493-495.
11. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии / [Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., Надгорная В.А. и др.]. - К.: Наукова думка, 1990. - 232 с.
12. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic

resection of Crohn's disease/ J.T.Unkart, L.Anderson, E.Li [et al.] //Dis. Colon. Rectum.- 2008.- №8.-P.1211-1216.

13. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study/ A.Fichera, R.McCormack, M.A.Rubin [et al.] // Dis. Colon. Rectum.- 2005.-№5.-P.963-969.

14. Preoperative Characteristics and Postoperative Behavior of Bowel Wall on Risk of Recurrence After Conservative Surgery in Crohn's Disease. A Prospective Study/ G.Maconi, G.M.Sampietro, M.Cristaldi [et al.] // Ann. Surg.- 2001.- №3.-P.345-352.

15. Prospective Study of Long-Term Results and Prognostic Factors After Conservative Surgery for Small Bowel Crohn's Disease/G.M.Sampietro, F.Corsi, G.Maconi [et al.] //Clin. Gastroenterol. Hepatol.- 2008.- №15.

16. Importance of laboratory parameters in the evaluation of Crohn's disease activity/ C.Brignola, G.A.Lanfranchi, M.Campieri [et al.] //J. Clin. Gastroenterol.- 1986.-№8.-P.245-248.

17. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease/ C.Brignola, M.Campieri, G.Bazzocchi [et al.] // Gastroenterology.- 1986.-№91.-P.1490-1494.

18. Prediction of relapse in patients with Crohn's disease in remission: a simplified index using laboratory tests, enhanced by clinical characteristics/ C.Brignola, P.Iannone, C.Belloli [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.- 1994.-№6.-P.955-961

19. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease/ Y.Consigny, R.Modigliani, J.F.Colombel [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases.- 2006.-№7.-P.551-557.