

# Цитокины сыворотки крови у больных язвенным колитом с различной клинической активностью

Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина, К.Е. Широких  
ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

## Serum cytokines in ulcerative colitis of various clinical activity

Ye. A. Konovich, I. L. Khalif, M. V. Shapina, K. E. Shirokikh

Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»  
Ministry of healthcare of the Russian Federation

**Цель исследования.** Определить частоту обнаружения и уровень циркулирующих цитокинов у больных язвенным колитом (ЯК) и их взаимосвязь с клинической активностью и эффективностью консервативной терапии.

**Материал и методы.** Изучался уровень цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ГМ-КСФ, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови 37 больных язвенным колитом. Исследование проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США). Среднетяжелая и тяжелая формы ЯК наблюдались соответственно у 15 и 18 обследованных, легкая – у 4, резистентность и чувствительность к консервативной терапии отмечены у 15 и 22 пациентов. Хирургическое лечение проведено у 14 человек. Контрольную группу составили 20 доноров.

**Результаты.** У больных со среднетяжелой, тяжелой формами ЯК и в контрольной группе ИЛ-6 и ИЛ-10 выявлены соответственно в 33,3, 61,1 ( $p < 0,05$ ), 5% случаев и 26,6, 50 ( $p < 0,05$ ), 10% случаев. Наблюдалось значительное увеличение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 при тяжелой форме ЯК ( $42,4 \pm 21,2$  и  $22,7 \pm 6,4$  пг/мл) по сравнению с контрольной группой ( $1,5 \pm 1,8$  и  $5,2 \pm 4,1$ ). В группах пациентов, резистентных и чувствительных к консервативной терапии,

**Aim of investigation.** To determine frequency of detection and level of circulating cytokines at *ulcerative colitis* (UC) and assess their interrelation with clinical activity and efficacy of conservative treatment.

**Material and methods.** The serum level of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  was studied in 37 ulcerative colitis patients. Investigation was carried out by «Bio-Plex» protein analyzer («Bio-Rad», USA). Moderately severe and severe forms of UC were diagnosed in 15 and 18 patients respectively, mild – in 4, resistance and sensitivity for conservative treatment were detected in 15 and 22 patients. Surgical treatment was carried out in 14 patients. The control group included 20 blood donors.

**Results.** In patients with moderately severe, severe forms and in the control group IL-6 and IL-10 were revealed in 33,3, 61,1 ( $p < 0,05$ ), 5% of cases and 26,6, 50 ( $p < 0,05$ ), 10% of cases respectively. Substantial increase of IL-6 and IL-10 level was observed in severe form of UC ( $42,4 \pm 21,2$  and  $22,7 \pm 6,4$  a pg/ml) as compared to the control group ( $1,5 \pm 1,8$  and  $5,2 \pm 4,1$ ). In groups of patients, resistant and sensitive to conservative treatment, frequency of circulating IL-6 detection was 86,6 and 22,7% ( $p < 0,05$ ), level of IL-6 —  $53,4 \pm 24,5$

**Конович Евгений Аронович** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: evgkonovich@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2

**Konovich Yevgeny A** – MD, PhD, senior research associate, department of microbiologic and immunologic studies, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: evgkonovich@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

**Халиф Игорь Львович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии»

**Halif Igor L** – MD, PhD, professor, head of inflammatory and functional bowel disease department, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

частота выявления циркулирующего ИЛ-6 составила соответственно 86,6 и 22,7% ( $p < 0,05$ ), уровень ИЛ-6 –  $53,4 \pm 24,5$  и  $2,0 \pm 0,62$  ( $p < 0,05$ ); частота выявления ИЛ-10 – 66,6 и 9% ( $p < 0,05$ ), уровень ИЛ-10 –  $31,6 \pm 7,4$  и  $7,1 \pm 6,9$  ( $p < 0,05$ ). Три и более циркулирующих цитокинов выявлены у 80% больных, резистентных к консервативной терапии, и у 22,7% ( $p < 0,05$ ) у больных, ответивших на терапию. Профиль ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 наблюдался в этих группах соответственно у 60 и 4,5% ( $p < 0,05$ ) пациентов.

**Выводы.** Частота выявления и уровень циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 значительно повышаются у больных с тяжелой формой ЯК и у пациентов, резистентных к консервативной терапии. Характерным для резистентной формы заболевания является расширение спектра циркулирующих цитокинов, преимущественно в виде профиля ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сочетании с 1–3 из других исследованных цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ).

**Ключевые слова:** язвенный колит, цитокины, резистентность к консервативной терапии.

**Я**звенный колит (ЯК) как хроническое воспалительное заболевание с длительным рецидивирующим или непрерывным течением у 15–20% больных наблюдается в форме тяжелой атаки, которая характеризуется наличием выраженных клинических, эндоскопических и морфологических проявлений с развитием у части пациентов неэффективности консервативной терапии (стероиды и биологические препараты) и жизнеопасных осложнений, требующих хирургического удаления пораженной толстой кишки (колэктомия). В связи с этим поиск методов прогнозирования тяжести течения заболевания, его рецидива, резистентности к консервативной терапии и необходимости хирургического лечения составляет значительную часть проводимых в настоящее время исследований [2–4].

Согласно современным представлениям, патогенез воспалительных заболеваний кишечника связан с генетически обусловленными дефектами взаимодействия рецепторов врожденной иммунной системы с бактериальными структурами, нарушением иммунологической толерантности по отношению к аутологичной микрофлоре и патогенной активацией врожденной и адаптивной иммунной систем, которая при ЯК опосредована субпопуляциями Th2- и NKT-клеток и ассоциированными с ними *интерлейкинами* (ИЛ) ИЛ-5 и ИЛ-13 [1, 5, 8]. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки и при культивировании выделенных из нее Т-клеток наблюдается нарушение продукции провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, TNF- $\alpha$  и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) цитокинов, уровень которых коррелирует с клинической и эндоскопической активностью заболевания [9, 12, 13, 15]. Вместе с тем методи-

чески более доступные исследования циркулирующих цитокинов не дали убедительных однозначных результатов [6, 7, 10, 13].

По ряду причин эндоскопические и гистологические исследования не всегда являются общедоступными для мониторинга заболевания, и разработка менее затратных по оборудованию и времени неинвазивных информативных методов является актуальной задачей [10]. В этом отношении представляется перспективным определение профиля циркулирующих цитокинов с использованием высокочувствительной мультикомпонентной технологии (multiplex system), позволяющей одновременно исследовать в одной пробе несколько цитокинов (8 и более) в зависимости от величины используемой панели.

В связи со сказанным **цель** настоящей работы состояла в определении частоты обнаружения и уровня циркулирующих цитокинов и их взаимосвязи с клинической активностью заболевания и эффективностью консервативной терапии.

**Conclusions.** Frequency of detection and level of circulating cytokines IL-6 and IL-10 is considerably higher at severe forms of UC and in patients, resistant to conservative treatment. Expansion of circulating cytokines spectrum, mainly IL-6, IL-8 and IL-10 profile in combination to 1–3 of the other studied cytokines (GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) is typical for resistant form of disease.

**Key words:** ulcerative colitis, cytokines, resistance to conservative treatment.

**Материал и методы исследования**

Была исследована сыворотка крови у 37 больных ЯК, находившихся на лечении в Государственном научном центре колопроктологии в 2012–2013 гг. Диагноз устанавливали на основании данных клинико-инструментальных (колоноскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др.) и гистологического исследований в соответствии с международными критериями заболеваний [2]. Мужчин было 21, женщин – 16. Средний возраст составил  $36,8 \pm 1,9$  года (18–68 лет). Длительность заболевания – от 1 месяца до 27 лет. Острое течение отмечено у 4 больных,

хроническое непрерывное и рецидивирующее — соответственно у 19 и 14. Тяжелая атака ЯК зарегистрирована у 18 пациентов, среднетяжелая — у 15 и легкая — у 4. Резистентность к лечению стероидными гормонами и зависимость от них наблюдались соответственно у 7 и 12 человек.

Тотальное поражение толстой кишки обнаружено в 32 случаях и левосторонний колит — в 5. Хирургическое лечение в объеме колэктомии выполнено 14 больным: колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и илеостомией по Бруку — 10, колэктомия и резекция прямой кишки по Гартману с формированием илеостомы по Бруку — 2 и колэктомия с резекцией прямой кишки и формированием J-образного тонкокишечного резервуара и наданального илеоректального анастомоза — 2.

Кровь, взятую из локтевой вены, центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 15 мин; сыворотку хранили до исследования при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Определение цитокинов проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США), представляющим собой проточную систему с двумя лазерами для детекции и регистрации флуоресценции биомолекулярных реакций на поверхности микросфер. В работе использовали тест-наборы для исследования 8 цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, *гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор* (ГМ-КСФ), *интерферон-гамма* (ИФН- $\gamma$ ) и *фактор некроза опухолей-альфа* (ФНО- $\alpha$ ). Минимальный определяемый уровень цитокинов составил (пг/мл): ИЛ-2 — 0,54, ИЛ-4 — 0,16, ИЛ-6 — 1,50, ИЛ-8 — 1,11, ИЛ-10 — 2,17, ГМ-КСФ — 3,23, ИФН- $\gamma$  — 1,72, ФНО- $\alpha$  — 1,67. Показатели, которые были ниже минимального уровня, принимали за 0. В качестве контрольной группы исследовали сыворотку крови 20 доноров.

Результаты исследований подвергали статистическому анализу с использованием метода Манна—Уитни для определения достоверности различий концентрации цитокинов и метода « $\phi$ » Фишера для оценки достоверности разности долей (процентов) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Данные о частоте выявления циркулирующих цитокинов и их уровне у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК представлены в табл. 1 и 2. Они показывают, что ИЛ-2 и ИЛ-4 обнаруживались у больных и в контрольной группе в единичных случаях. Остальные цитокины выявлялись с различной частотой у 13,3–100% больных ЯК и у 5–90% доноров. Причем показатели по ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  не отличались существенно в подгруппах ЯК и в контрольной

группе. Цитокины ИЛ-6 и ИЛ-10 с более высокой частотой определялись у больных ЯК, а у пациентов с тяжелой его формой различия в частоте присутствия этих цитокинов и их концентрации были статистически значимыми относительно группы сравнения. Выраженная тенденция к увеличению частоты выявления (почти в 2 раза) ИЛ-6 и его концентрации (более чем в 8 раз) наблюдалась при тяжелой форме ЯК по сравнению со среднетяжелой формой. Уровень ИЛ-10 в этих подгруппах больных отличался незначительно. Концентрация ГМ-КСФ достоверно снижалась у пациентов со среднетяжелой формой ЯК по сравнению с контрольной группой и больными с тяжелой формой, у которых отмечалась тенденция к ее увеличению.

У 22 больных наблюдался эффект от консервативной терапии с развитием клинической ремиссии при лечении в клинике или продолжении курса терапии в амбулаторных условиях. У 15 человек консервативная терапия эффекта не имела, 14 пациентам этой группы было проведено хирургическое лечение в объеме субтотальной колэктомии.

В подгруппе больных, резистентных к консервативной терапии, с достоверно более высокой частотой обнаруживались ИЛ-6 (86,6%) и ИЛ-10 (66,6%) по сравнению с лицами, чувствительными к консервативному лечению (22,7% и 9,0%), и контрольной группой (5% и 10%) соответственно. Эти данные показывают, что наблюдается определенная диспропорция между более выраженной степенью изменений ИЛ-6, как доминирующего провоспалительного цитокина, по сравнению с ИЛ-10, который продуцируется регуляторными Т-клетками и функционирует как противовоспалительный цитокин: частота их выявления при тяжелой форме ЯК по сравнению с контрольной группой увеличивается соответственно в 17 и 7 раз. У резистентных пациентов в 2,5–3 раза чаще выявлялись также ГМ-КСФ и ИФН- $\gamma$  (табл. 3). Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 в этой подгруппе пациентов значительно увеличивалась по сравнению с больными, чувствительными к консервативной терапии, и контрольной группой, причем степень изменения концентрации ИЛ-6 была более выражена (табл. 4).

Обнаруживалась зависимость эффективности консервативной терапии от количества и спектра циркулирующих цитокинов. У 12 из 15 (80%) больных, резистентных к консервативной терапии, выявлялись 3 и более циркулирующих цитокинов в сравнении с 5 из 22 (22,7%) пациентов, ответивших на терапию (табл. 5). Чувствительность и специфичность этого показателя (выявление 3 и более циркулирующих цитокинов) для прогнозирования неэффективности консервативной терапии составляют, таким образом, 80 и 77,3% соответственно. Наиболее часто наблюдалось сочетание цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, которое отмечено у 9 из 15 (60%) резистентных пациентов.

Таблица 1

Частота выявления циркулирующих цитокинов у больных язвенным колитом, абс. число (%)

Клиническая группа	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты со среднетяжелой формой ЯК, n=15	2 (13,3)	0	5 (33,3)	15 (100,0)	4 (26,6)	2 (13,3)	4 (26,6)	2 (13,3)
Пациенты с тяжелой формой ЯК, n=18	0	1 (5,5)	11 (61,1)*	17 (94,4)	9 (50)*	8 (44,4)**	4 (22,2)	3 (16,6)
Контрольная группа, n=20	3 (15)	0	1 (5)	18 (90)	2 (10)	7 (35)	4 (20)	5 (25)

\* p<0,05 – разница между группой больных ЯК с тяжелой формой и контрольной группой;  
\*\*p<0,05 – разница между группами больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК.

Таблица 2

Уровень циркулирующих цитокинов у больных язвенным колитом, пг/мл (M±m)

Клиническая группа	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты со среднетяжелой формой ЯК, n=15	5,1±2,2 (0–28,7)	26,9±6,2 (4,4–85,5)	16,0±9,3 (0–121)	2,7±2,5* (0–33)	16,8±15,6 (0–202)	16,5±18,0 (0–234)
Пациенты с тяжелой формой ЯК, n=18	42,4±21,2* (0–319)	39,5±9,3 (0–140)	22,7±6,4* (0–96,4)	23,0±5,6** (0–85,2)	9,3±4,7 (0–71,7)	14,2±8,3 (0–125)
Контрольная группа, n=20	1,5±1,8 (0–29,9)	32,1±5,1 (0–83,6)	5,2±4,1 (0–67,1)	14,3±4,1 (0–66,7)	7,5±3,2 (0–52,2)	20,3±18,7 (0–305)

\* p<0,05 – разница между группами больных ЯК и контрольной группой,  
\*\*p<0,05 – разница между группами больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК.

Таблица 3

Частота выявления циркулирующих цитокинов в зависимости от чувствительности к консервативной терапии, абс. число (%)

Клиническая группа	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты с эффектом консервативной терапии, n=22	1 (4,5)	0	5 (22,7)	19 (86,3)	2 (9,0)	4 (18,1)	3 (13,6)	3 (13,6)
Пациенты без эффекта консервативной терапии, n=15	1 (6,6)	1 (6,6)	13 (86,6)**	15 (100,0)	10 (66,6)**	7 (46,6)	6 (40,0)	3 (20,0)
Контрольная группа, n=20	3 (15)	0	1 (5)	18 (90)	2 (10)	7 (35)	4 (20)	5 (25)

\*p<0,05 – разница между группой пациентов и контрольной группой;  
\*\*p<0,05 – разница между группами пациентов с эффектом и без эффекта консервативной терапии.

Таблица 4

Уровень циркулирующих цитокинов в зависимости от чувствительности к консервативной терапии, пг/мл (M±m)

Клиническая группа	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты с эффектом консервативной терапии, n=22	2,0±0,62 (0–10,9)	21,2±4,2 (0–74,1)	7,1±6,9 (0–121,0)	6,4±4,2 (0–74,0)	11,3±11,5 (0–202)	11,6±7,7 (0–136)
Пациенты без эффекта консервативной терапии, n=15	53,4±24,5** (0–319,0)	46,5±10,4 (4,8–140,0)	31,6±7,4** (0–96,4)	23,2±6,5 (0–85,2)	13,0±5,5 (0–71,7)	17,0±10,0 (0–125,0)
Контрольная группа, n=20	1,5±1,8 (0–29,9)	32,1±5,1 (0–83,6)	5,3±4,1 (0–67,2)	14,3±4,1 (0–66,7)	7,5±3,2 (0–52,2)	20,3±18,7 (0–305,0)

\*p<0,05 – разница между группой пациентов и контрольной группой;  
\*\*p<0,05 – разница между группами пациентов с эффектом и без эффекта консервативной терапии.

У 7 из них, кроме указанных цитокинов, найдено еще от одного до трех цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН-γ или ФНО-α). В группе чувствительных к терапии лиц сочетание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 отмечено в 1 из 22 (4,5%) случаев (табл. 4).

В ранее проведенных исследованиях установлена связь нарушения продукции ряда цито-

кинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН-γ, ФНО-α и др.) в слизистой оболочке толстой кишки с клинико-эндоскопической активностью ЯК [9, 13, 15]. Между тем в большинстве работ не удалось установить значимость циркулирующих цитокинов для прогнозирования развития рецидива, тяжести течения заболевания

Таблица 5

Количество и спектр циркулирующих цитокинов в зависимости от эффекта консервативной терапии, абс. число (%)

Клиническая группа	Количество и спектр циркулирующих цитокинов		
	0–2	3–6	ИЛ-6+ИЛ-8+ИЛ-10
Пациенты с эффектом консервативной терапии, $n=22$	17 (77,3)	5 (22,7)	1 (4,5)
Пациенты без эффекта консервативной терапии, $n=15$	3 (20)**	12 (80)**	9 (60)**
Контрольная группа, $n=20$	16 (80)	4 (20)	1 (5)

\* $p<0,05$  – разница между группой пациентов и контрольной группой;

\*\* $p<0,05$  – разница между группами пациентов с эффектом и без эффекта консервативной терапии.

и эффективности лечения [6, 7, 13]. В частности, Т. Yamamoto и соавт. показали, что чувствительность и специфичность определения ИЛ-8 в слизистой оболочке прямой кишки для прогнозирования рецидива ЯК составили соответственно 75 и 71%, однако циркулирующие цитокины ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  были обнаружены соответственно у 36, 12 и 14% больных без существенных различий их уровня при активном процессе и ремиссии [13]. По сообщению S. H. Azad и соавт., концентрация ИЛ-6 была повышена в период ремиссии у 73,3% против 45,4% больных с последующим наступлением или отсутствием рецидива заболевания, но различия не были статистически достоверными [6].

С другой стороны, M. L. Rodriguez-Peralvarez и соавт. наблюдали достоверное увеличение уровня циркулирующих цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-10 в сочетании с повышением концентрации ИЛ-6 у больных с умеренной и тяжелой формами в сравнении с неактивным ЯК. Чувствительность и специфичность теста составили 87,7 и 82,9% соответственно [10]. При этом в соотношении уровней цитокинов может иметь определенное значение относительный дефицит противовоспалительного цитокина ИЛ-10, способствующий продукции провоспалительных цитокинов и поддержанию персистирующего воспаления [11]. Увеличение концентрации ИЛ-6 у взрослых больных ЯК, выявленное в данном исследовании и вышеуказанными авторами, также наблюдалось при тяжелой форме ЯК у детей, у которых уровень ИЛ-6 коррелировал с последующим развитием резистентности к кортикостероидам [14].

Таким образом, в настоящей работе при использовании панели для определения 8 цитокинов у больных со среднетяжелой формой ЯК по сравнению со здоровыми донорами отмечалась выраженная тенденция к повышению частоты обнаружения и уровня циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-10, а при тяжелой форме – статистически значимые изменения данных показателей. Еще

более выраженные достоверные изменения этих показателей выявлялись у больных, резистентных к консервативной терапии, по сравнению с больными, отвечающими на терапию, и контрольной группой. У резистентных пациентов значительно увеличивался спектр циркулирующих цитокинов, преимущественно в виде профиля ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сочетании с 1–3 из других исследованных цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ).

Приведенные данные показывают, что необходимы дальнейшие исследования с расширением спектра изучаемых цитокинов и поиск их специфических профилей, значимых для прогнозирования течения заболевания и результатов его лечения.

## Выводы

Частота выявления циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных язвенным колитом значительно увеличивается, составляя соответственно при среднетяжелой форме заболевания 33,3 и 26,6%, при тяжелой форме – 61,1 и 50%, у здоровых лиц – 5 и 10%. У больных тяжелой формой ЯК наблюдается существенное повышение уровня циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-10. Частота выявления и концентрация ИЛ-2, ИЛ-4, ГМ-КСФ, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  не имеют тенденции к увеличению.

У больных язвенным колитом, резистентных к консервативной терапии, частота обнаружения ИЛ-6 и ИЛ-10 составляет 86,6 и 66,6% соответственно, у больных, чувствительных к терапии, – 22,7 и 9,0%. У резистентных пациентов значительно увеличивается концентрация циркулирующих ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ГМ-КСФ.

Три и более циркулирующих цитокина выявляются у 80% больных, резистентных к консервативной терапии, и у 22,7% пациентов, отвечающих на терапию. Профиль цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в этих группах наблюдался соответственно у 60 и 4,5% больных.

## Список литературы

1. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):69-78.
1. Konovich Ye.A., Khalif I.L., Shapina M.V. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(4):69-78.
2. Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Язвенный колит. Клиническая характеристика. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М.: Миклош, 2008. С. 136-47.
2. Mikhaylova T.L., Khalif I.L. Ulcerative colitis. Clinical features. In the book: Inflammatory bowel diseases / ed.: G.I. Vorob'yev, I.L. Khalif. M.: Miklosh, 2008. P. 136-47.
3. Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Белоусова Е.А. Консервативное лечение язвенного колита и болезни Крона. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М.: Миклош, 2008. С. 247-87.
3. Khalif I.L., Mikhaylova T.L., Byelousova Ye.A. Conservative treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. In the book: Inflammatory bowel diseases / ed.: G.I. Vorob'yev, I.L. Khalif. M.: Miklosh, 2008. P. 247-87.
4. Хачатурова Э.А., Кашиников В.Н., Савушкин А.В. и др. Роль интенсивной терапии в улучшении результатов хирургического лечения больных язвенным колитом. Колопроктология 2013; 4:22-6.
4. Khachaturova E.A., Kashnikov V.N., Savushkin A.V., et al., The role of intensive care in improvement of surgical treatment results at ulcerative colitis. Koloproktologiya 2013; 4:22-6.
5. Abreu M.T., Fukata M., Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease. Eds. Targan SR et al. 2010:64-81.
6. Azad S.H., Sood N., Sood A. Biological and histological parameters of relapse in ulcerative colitis: A prospective study. The Saudi J Gastroenterol 2011; 17(3):194-8.
7. Garcia-Sanchez V., Gonzalez R., Iglesias-Flores E., et al. Can systemic cytokines predict relapse of Inflammatory bowel disease? Hepatogastroenterology 2010; 57:524-30.
8. MacDonald T.T., Monteleone G. Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Targan S.R., et al. 2010:82-91.
9. Müzes G., Molnar B., Tullassay Z., Sipos F. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2012; 18 (41):5848-61.
10. Rodriguez-Peralvarez M.L., Sanchez V.G., Pastor C.M., et al. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:1864-71.
11. Szkaradkiewicz A., Marciniak R., Chudzicka-Strugata I., et al. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. Arch Immunol Ther Exp 2009; 57:291-4.
12. Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011; 140:1756-67.
13. Yamamoto T., Umegae S., Kitagawa T., et al. Systemic and local cytokine production in quiescent ulcerative colitis and its relationship to future relapse: A prospective pilot study. Inflamm Bowel Dis 2005; 11:589-96.
14. Wine E., Mack D.R., Hyams J., et al. Interleukin-6 is associated with steroid resistance and reflects activity in severe pediatric ulcerative colitis. J Crohns colitis 2013; Jan 19 (Epub a head of print).
15. Zahn A., Giese T., Karner M., et al. Transcript levels of cytokine and chemokines correlate with clinical and endoscopic activity in ulcerative colitis. BMC Gastroenterol 2009; 9:13.