

УДК 616.348-002.44-07"312"(045)

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

© А.А. Маркова, Е.И. Кашкина

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит; методы диагностики.

Проведен обзор литературы, посвященный методам диагностики и определения тяжести течения неспецифического язвенного колита. В статье представлены как стандартные методы диагностики, так и новые, современные способы, которые в практической деятельности врача широко не применяются, однако представляются достаточно перспективными.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки с развитием кишечных и внекишечных проявлений и осложнений [1–4].

В России распространенность и заболеваемость НЯК на 100 тыс. населения составляет 22,3 и 3,5 соответственно [4–6].

Несмотря на то, что НЯК встречается реже, чем другие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по частоте осложнений, тяжести течения и летальности он занимает одно из первых мест в структуре болезней органов пищеварения. Учитывая актуальность проблемы, в настоящее время появляются все новые методы диагностики заболевания как инвазивные, так и неинвазивные для уточнения локализации воспалительного процесса, его активности, а также дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кишечника.

НЯК диагностируется на основании клинических, лабораторных, рентгенологических, эндоскопических данных и морфологических признаков.

Наиболее характерными признаками НЯК являются учащенный стул с примесью крови, боли в животе, лихорадка, похудание, слабость, болезненность при пальпации по ходу толстой кишки.

В клиническом анализе крови отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, снижение уровня гемоглобина. Гиперлейкоцитоз может свидетельствовать о развитии осложнений. В биохимическом анализе крови выявляются диспротеинемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, серомукоида. При выраженном обезвоживании присоединяются нарушения электролитного, кислотно-щелочного состояния. При выраженном длительном обострении в моче могут появляться белок, мочевого осадок [2–4, 6].

В 2002 г. В.Б. Матюшичев и соавторы анализировали пробы периферической крови больных НЯК различной степени тяжести. Было выявлено снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, увеличение СОЭ при утяжелении заболевания. Также оказалось, что при длительно текущем НЯК средней и тяжелой степени

достоверно уменьшался средний объем эритроцитов, что, по мнению авторов, может быть связано с обезвоживанием организма и изменением осмотических свойств плазмы в результате кишечных кровотечений. При анализе показателей белой крови выявлено повышение количества лейкоцитов и увеличение среднего объема нейтрофилов у больных с более тяжелым течением заболевания [7].

Основой диагностики НЯК являются *инструментальные методы исследования*, к которым относятся ирригоскопия, ректороманоскопия, сигмоскопия и колоноскопия с последующим гистологическим исследованием материала биопсии, позволяющие определить локализацию и выраженность воспалительного процесса [2–6].

Ирригоскопия дает возможность определить протяженность воспалительного процесса, дифференцировать НЯК с другими заболеваниями кишечника, уточнить диагноз в случае наличия противопоказаний к эндоскопическому исследованию. Характерными признаками НЯК при ирригоскопии являются «зернистость», неровность слизистой оболочки, утолщение кишечной стенки, отсутствие гаустрации, наличие дефектов в слизистой оболочке, псевдополипов [2, 4, 6]. Однако ирригоскопия должна проводиться по строгим показаниям, т. к. может спровоцировать ухудшение состояния больного, поэтому рекомендуется ее выполнять после уменьшения активности воспалительного процесса. При наличии противопоказаний к ирригоскопии можно применять обзорную рентгеноскопию органов брюшной полости, которая позволяет выявить при НЯК отсутствие гаустрации, токсическую дилатацию толстой кишки, укорочение кишки и при наличии перфорации свободный газ под куполом диафрагмы [3–5].

Эндоскопические методы (ректороманоскопия, сигмоскопия, колоноскопия) имеют большое значение в диагностике НЯК. Основными его эндоскопическими признаками являются отек, гиперемия, зернистость слизистой оболочки, отсутствие сосудистого рисунка, наличие контактной кровоточивости, эрозий, язв, псевдополипов. При выраженной степени активности в просвете кишки могут визуализироваться слизь, кровь и гной [2–4].

Важным при проведении эндоскопического исследования является возможность взятия биопсии для проведения гистологического исследования. Микроскопическая картина при НЯК может быть различной. Начальный период заболевания характеризуется образованием инфильтратов в собственной пластинке слизистой оболочки, состоящих из лимфоцитов, лейкоцитов и моноцитов. Об активном воспалительном процессе свидетельствуют наличие инфильтрата в строме слизистой оболочки с наличием в нем плазматических клеток, гранулоцитов, внутриэпителиальных микроабсцессов, криптита, абсцессов крипт. К признакам хронического воспаления относят нарушение архитектоники крипт, их атрофию, хронический воспалительный инфильтрат и базальные лимфоидные скопления [3, 8].

Прогностически важным является оценка диспластических изменений слизистой оболочки при НЯК. В 1983 г. группа патологоанатомов из США, Швеции и Великобритании предложила классификацию морфологических изменений слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК): I – с выраженной дисплазией, II – со слабой или умеренной дисплазией, III – неясные в отношении дисплазии, IV – без дисплазии [9]. Маркером метаплазии эпителия является наличие в биоптате клеток Панета, т. к. в норме эти клетки локализуются только в тонкой кишке. Л.И. Аруин (1998) полагает, что эти клетки способствуют обновлению кишечного эпителия, выполняя трофическую функцию. Появление панетовских клеток в глубине крипт указывает на изменение функциональной морфологии эндокринных клеток кишечника при НЯК и является характерным признаком хронического воспаления [8, 10]. Наличие дисплазии эпителия слизистой оболочки толстой кишки в периоде ремиссии НЯК связывают с нарушением процессов клеточного обновления [11]. Подобные морфологические изменения могут служить базисом развития колоректального рака, частота встречаемости которого среди больных НЯК существенно выше, чем в общей популяции [5–6, 8, 12].

В настоящее время для своевременного выявления колоректального рака у больных НЯК стали использоваться такие методы, как цифровая хромоэндоскопия, эндоскопия высокого разрешения и конфокальная лазерная эндомикроскопия, позволяющие брать меньшее количество биопсий из наиболее подозрительных участков и проводить гистологическое исследование *in vivo* [13].

В результате усовершенствования эндоскопических методов исследования в арсенале врача появилась видеокапсульная эндоскопия, которая позволяет исследовать все отделы ЖКТ, особенно трудно поддающийся визуализации тонкий кишечник, способствуя дифференциальной диагностике НЯК и болезни Крона [14–15].

Одним из современных методов диагностики НЯК является *компьютерно-томографическая колонография* (КТК), которая объективно отражает анатомическое строение толстой кишки, анатомо-топографические соотношения с другими органами и структурами брюшной полости и малого таза. Хронические воспалительные процессы в толстой кишке при КТК характеризуются сглаженностью гаустрации, утолщением стенки кишки на значительном протяжении, ригидностью стенки кишки, сужением просвета кишки в

области изменений. Данный метод представляет особую ценность при возникновении проблем с проведением традиционных исследований [16].

В последние годы в стандарт диагностики НЯК было включено эхографическое исследование толстой кишки, которое нашло особое применение в детской гастроэнтерологии. Эхографическими признаками, характерными для НЯК, считаются утолщение стенки кишки, изменение внутреннего контура ее стенки в виде эрозивных и язвенных дефектов, снижение высоты гаустрации или полное отсутствие гаустрации, нарушение слоистости стенки кишки, наличие полиповидных разрастаний. Утолщение стенки ободочной кишки на поперечном скане более 4–5 мм расценивается как признак патологии. Этот симптомокомплекс в мировой литературе принято называть симптомом «кольца», «мишени», «кокарды» или, что считается более точным, симптомом «пораженного полого органа». Однако следует учитывать неспецифичность данного признака, который может встречаться не только при НЯК, но и при злокачественном и доброкачественном опухолевом поражении, болезни Крона, дивертикулите, туберкулезе толстой кишки и псевдомембранозном колите [17–19].

В литературе описано достаточно много новых способов диагностики НЯК, определения тяжести его течения, которые пока не применяются широко в практическом здравоохранении, но представляются достаточно перспективными [20–24].

М.Ф. Витебский и соавторы (2007) предложили метод верификации НЯК посредством проведения рН-метрии участков слизистой оболочки в восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишках, с последующим расчетом среднего показателя рН. При значении рН $7,36 \pm 0,10$ и менее диагностируется НЯК [23].

Э.И. Белобородова и соавторы (2006) описали методику определения тяжести течения НЯК на основании изучения параметров биохимического состава пузырной желчи. Оказалось, что у пациентов с тяжелым течением НЯК резко снижалась концентрация желчных кислот, фосфолипидов и нарушались индексы литогенности желчи (индекс Томаса–Хоффманна выше 1,7, индекс Рубенса выше 4,9, индекс Свелла выше 7,7, холато-холестериновый коэффициент – 3 и ниже). Таким образом, авторы считают, что при нарастании тяжести язвенного колита усиливается литогенность желчи [22].

В.В. Павленко (2002) изучал особенности синтеза *in vitro* в слизистой оболочке толстой кишки больных НЯК простогландинов 6-кето F1 α , F2 α , E $_2$ и тромбксана B $_2$. Установлено, что у больных с легким течением НЯК продукция 6-кето ПГF1 α , ПГE $_2$ и ПГF2 α в ректобиоптатах в период обострения и начала клинической ремиссии не превышала контрольных величин. У пациентов со среднетяжелым течением заболевания накопление простаноидов в слизистой оболочке было достоверно выше, чем в контроле и у больных с легким течением колита. Тяжелое течение НЯК характеризовалось высоким накоплением всех изучаемых простаноидов в биоптатах [21].

В отдельных работах для оценки тяжести НЯК анализировали экспрессию опухолевых маркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭА), кишечного антигена (β 1-МА), трофобластического β 1-глобулина, эмбрио-

нального преальбумина-1 [24]. К сожалению, авторы не делают конкретных выводов о возможности применения данных маркеров в практике и высказывают мнение, что иммуногистохимические признаки характеризуют морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки, отражающее течение НЯК, без указания конкретных характеристик [24].

Следует отметить, что все указанные выше методы в основе своей имеют инвазивные методы исследования, что ограничивает их применение у некоторых категорий больных, и зачастую даже противопоказаны. Именно поэтому в последние годы ведется активный поиск новых качественных неинвазивных методов исследования с помощью маркеров, которые помогли бы определить активность воспалительного процесса в кишке.

В ряде публикаций для оценки выраженности воспаления в кишечнике предлагается исследовать эстеразу лейкоцитов, интерлейкин 1 β , эластазу нейтрофилов, фактор некроза опухоли α , фактор активации тромбоцитов. Было установлено, что концентрация этих маркеров повышается при обострении воспалительных заболеваний кишечника, однако они не исследуются в широкой клинической практике, т. к. быстро разрушаются протеолитическими ферментами кала [25–30].

В 1980 г. был выявлен L1-протеин, который получил название кальпротектин. Его концентрация в кале больных воспалительными заболеваниями кишечника напрямую зависит от активности воспалительного процесса. Кроме того, он устойчив к действию протеолитических ферментов. Определить концентрацию его в кале можно методом иммуноферментного анализа [31]. Было установлено, что уровень фекального кальпротектина коррелирует с активностью язвенного колита и скоростью оседания эритроцитов и не коррелирует с распространенностью воспалительного процесса в кишечнике [32–33]. Фекальный кальпротектин может оказаться пригодным для мониторинга степени активности процесса, оценки эффективности терапии, кроме того, как неинвазивный маркер он может найти широкое применение в педиатрии.

Проводились исследования по определению клинико-прогностического значения оксида азота (NO) у больных НЯК с помощью выявления его стабильных метаболитов в моче и плазме крови. Было установлено, что воспалительный процесс в кишечнике сопровождался достоверно повышенной продукцией метаболитов NO, концентрация которых зависела от протяженности воспалительного процесса в кишечнике, что, по мнению авторов, может служить маркером активности заболевания и прогностическим фактором оценки эффективности лечения системными кортикостероидами [20].

По мнению M.S. Buckland et al. (2005), всем пациентам с хронической диареей с целью дифференциальной диагностики необходимо выполнять анализ на ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies) и ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) в связи с тем, что ANCA выявлялись у 50–85 % пациентов с язвенным колитом и лишь у 10 % с болезнью Крона, а ASCA – у 61 % больных с болезнью Крона и только у 12 % больных с НЯК. Таким образом, авторы предлагают рассматривать ANCA и ASCA в качестве скри-

нинговых маркеров для диагностики воспалительных заболеваний кишечника [34].

A. Wiercinska-Drapalo et al. (2005) проведен анализ уровня плазменного интерлейкина-18 у больных НЯК с целью определения связи между его концентрацией в крови и активностью воспалительного процесса в кишечнике. Было установлено, что при НЯК уровень интерлейкина-18 коррелирует с эндоскопической, клинической активностью заболевания и концентрацией C-реактивного белка, что позволило авторам сделать предположение о возможности использования данного маркера для оценки прогнозирования течения патологического процесса [35].

Однако все описанные неинвазивные методики не позволяют оценить состояние слизистой оболочки кишки и провести гистологическое исследование ткани. В последние годы в диагностике заболеваний широко применяются методы иммуногистохимии, в т. ч. при НЯК [11, 36].

Иммуногистохимия – один из методов окраски биологических объектов, изучаемых под микроскопом, для определения локализации антигенов с помощью специфических антител [37].

В настоящее время с помощью моноклональных антител, специфичных фазе клеточного цикла, и последующей визуализацией их методами иммуногистохимии можно оценить пролиферацию и процесс апоптоза в клетках. В качестве маркеров пролиферации используются несколько антигенов.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating Cell Nuclear Antigen) (PCNA) был открыт K. Miyachi в 1978 г. PCNA участвует не только в пролиферации клеток, но и в репарации ДНК после ее повреждения [38], что делает данный антиген условно специфичным к клеточному циклу [8]. Другим антигеном, достоверно ассоциированным с фазами клеточного цикла, является Ki-67. Этот белок, в отличие от PCNA, не участвует в репарации ДНК [39]. Таким образом, экспрессия Ki-67 дает возможность идентифицировать клетки, находящиеся во всех фазах клеточного цикла, кроме фазы покоя G0 [40–41]. Изучение экспрессии этих белков дает представление о пролиферативной способности ткани.

Среди регуляторов апоптоза наиболее изучено семейство bcl и белок p53. Белок p53 был описан в 1979 г., выявляется во многих трансформированных клетках. Более половины всех злокачественных опухолей у человека связано с мутацией этого гена. Белок p53 нестабилен, локализуется в ядре клеток. При повреждении ДНК белок становится стабильным, и его концентрация в ядре резко повышается. Различают два типа p53: «дикий» и мутантный. Первый образуется в норме, имеет очень короткий период полужизни и поэтому иммуногистохимически в тканях не определяется. Мутантный белок способен связываться с «диким», полностью его инактивируя, что может приводить к стимуляции опухолевого роста. Ген p53 управляет экспрессией генов семейства bcl-2. В настоящее время известно, что белки этого семейства относятся либо к индукторам апоптоза (Bad, Bax, Bak и др.), либо к ингибиторам апоптоза (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-1 и др.) [39, 42–43].

Высокое содержание в клетке bcl-2 предохраняет ее от апоптоза, однако высокое содержание p53 приводит

к повышению концентрации в клетке Вах и уменьшению концентрации bcl-2, что способствует гибели клетки путем апоптоза [8, 10].

В работах российских ученых изучались экспрессия циклина D₁ и PCNA в слизистой оболочке толстой кишки в группах здоровых людей и больных НЯК. При НЯК индекс пролиферации PCNA снижался в 2 раза по сравнению с таким же показателем у здоровых людей, что может свидетельствовать о высокой чувствительности и специфичности маркера в диагностике язвенного поражения толстой кишки. Также отмечалось прогрессирующее снижение индекса циклина D₁ у больных НЯК. Наряду с этим при данном заболевании отмечалось повышение индекса апоптоза. При анализе этих показателей в зависимости от степени тяжести НЯК выявлено прогрессирующее уменьшение индекса пролиферации PCNA и циклина D₁ и возрастание индекса апоптоза по мере увеличения тяжести патологического процесса [11, 36].

Перспективным является применение иммуногистохимии для оценки популяционного состава лимфоцитов и их цитокинового профиля в слизистой оболочке толстой кишки с целью дифференциальной диагностики НЯК и болезни Крона [43–46]. F. Autschbach, I. Monteleone, P. Vavassori, L. Biancone et al. (1998, 2002) считают, что для НЯК характерно преобладание Th2 лимфоцитов среди Т-хелперов [47–48].

Таким образом, в настоящее время не существует «золотого» стандарта в диагностике НЯК, а также в оценке выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, что требует комплексного использования дополняющих друг друга методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / пер. с нем. А.А. Шептулин. М.: ГЭОТАР МЕД, 2001. 500 с.
2. Гастроэнтерология: клинические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 208 с.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 864 с.
4. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2008. 256 с.
5. Бейлис Т.М., Ярды Д.Х. Гастроэнтерология / под ред. Д.А. Вильяма, Х.Д. Биндера. М.: Медицина, 1998. Т. 3: Толстая кишка. 320 с.
6. Балтайтис Ю.В., Кушир В.Е., Корсуновский А.И. [и др.] Неспецифический язвенный колит. Киев, 1986. 192 с.
7. Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г., Хидиятов И.И. Дополнительные возможности использования характеристик клеток крови для диагностики неспецифического язвенного колита // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 4. С. 45-48.
8. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: «Триада-Х», 1998. 496 с.
9. Riddell R.H. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease // Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications / eds. K.J. Lewin [et al.]. N. Y.; Tokyo: Igasu-Shoin, 1992. P. 834-959.
10. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клиническая медицина. 2000. № 1. С. 5-10.
11. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко О.Ю. [и др.] Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // РЖГТК. 2002. № 6. С. 38-43.
12. Allan R.N. Cancer risk in ulcerative colitis and Crohn's disease // Inflammatory bowel disease / ed. by G. Jarnerot. 1992. P. 551-568.
13. Kiesslich R. Chromoendoscopy: what is its true value for ulcerative colitis surveillance? // Falk Symposium 172. March 26–27, 2010. Miami, Fla. The keys to IBD 2010: treatment, diagnosis and pathophysiology.
14. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. [и др.] Клинико-эндоскопически-морфологические диссоциации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Consilium medicum ukraine. 2009. Т. 3. № 6. С. 25-29.
15. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузнецов К.В., Перекрестова Е.А. Видеокапсульная эндоскопия – современный метод диагностики заболеваний тонкой кишки // Частная гастроэнтерология. Киев, 2003. Т. 14. № 4. С. 16-20.
16. Деметьева Т.В. Возможности компьютерно-томографической колонографии в диагностике заболеваний толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 19 с.
17. Вергасова Е.В., Пиманов С.И., Луд Н.Г. Методика скрининговой ультразвуковой диагностики рака ободочной кишки // Новости лучевой диагностики. 2002. № 1–2. С. 42-46.
18. Лемешко З.А., Турок Т.П., Панина Н.И. Ультразвуковой метод в амбулаторной диагностике заболеваний кишечника // Врач. 2000. № 3. С. 25-26.
19. Яницкая М.Ю. Клинико-физиологические критерии эхокардиографического исследования толстой кишки у детей в норме и патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 1998. С. 7.
20. Лазебник Л.Б., Барышиников Е.Н., Дроздов В.Н. [и др.] Оксид азота как маркер воспаления при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 3. С. 4-8.
21. Павленко В.В. Клинико-патогенетическое значение простанодов при язвенном колите // РЖГТК. 2002. № 5. С. 45-49.
22. Патент на изобретение № 2289819. Способ диагностики тяжести течения язвенного колита / Белобородова Э.И., Бурковская В.А., Маркидонова А.А., Глинская О.Н., Наумова Е.И., Белехова И.В., Акимова Л.А. № 2005122964/15. Заявл. 19.07.2005. Оpubл. 20.12.2006.
23. Патент на изобретение № 2358639. Способ диагностики хронического неспецифического язвенного колита / Витебский М.Ф., Романов А.Г., Федоровский А.Ф. № 2007137503/14. Заявл. 09.10.2007. Оpubл. 20.06.2009.
24. Пугачев К.К., Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Шимбирева И.Б. Возможности использования опухолевых маркеров для уточнения тяжести течения язвенного колита // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. № 10. С. 40-41.
25. Adeyemi E.O., Neumann S., Chadwick V.S. [et al.] Circulating human leucocyte elastase in patients with inflammatory bowel disease // Gut. 1985. № 26. P. 1306-1311.
26. Andus T., Gross V., Caesar I. [et al.] PMN-elastase in assessment of patients with inflammatory bowel disease // Dig. Dis. Sci. 1993. № 38. P. 1638-1644.
27. Bohe M., Genell S., Ohlsson K. Protease inhibitors in plasma and extracts from patients with active inflammatory bowel disease // Scand J. Gastroenterol. 1986. № 21. P. 598-604.
28. Braegger C.P., Nicholls S., Murch S.H. [et al.] Tumor necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation // Lancet. 1992. № 339. P. 89-91.
29. Denizot Y., Chaussade S., Nathan N. [et al.] PAF-acether and acetylhydrolase in stool of patients with Crohn's disease // Dig. Dis. Sci. 1992. № 37. P. 432-437.
30. Nicholls S., Stephens S., Braegger C.P. [et al.] Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease of infective diarrhea // J. Clin. Pathol. 1993. № 46. P. 757-760.
31. Тамьянина О.Ф., Потанов А.С., Намазова Л.С. [и др.] Маркеры кишечного воспаления при заболеваниях кишечника: обзор литературы // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5. № 3. С. 39-45.
32. Михайлова Е.И., Пиманов С.И., Воронаев Е.В. [и др.] Фекальный маркер язвенного колита // РЖГТК. 2007. № 5. С. 60-63.
33. Roseth A.G. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein // Digestion. 1997. № 58. P. 176-180.
34. Buckland M.S., Mylonaki M., Rampton D., Longhurst H.J. Serological markers (Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) in inflammatory bowel disease: diagnostic and phenotypic correlation // Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2005. V. 12. № 11. P. 1328-1330.
35. Wiercinska-Drapalo A., Flisiak R., Jaroszewicz J., Prokopowicz D. Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. 2005. V. 11. № 4. P. 605-608.
36. Осадчук А.М., Осадчук М.А. Морфофункциональное обновление эпителиальных клеток толстой кишки и апудоцитов в патогенезе и прогнозировании течения неспецифического язвенного колита // Клиническая медицина. 2006. № 12. С. 35-39.
37. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань: РИЦ «Титул», 2004. С. 18.
38. Brown D., Gatter K. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology // Histopathology. 1990. № 17. P. 489-501

39. *Kuwano K., Yoshimi M., Maeyama T.* [et. al.] Apoptosis signaling pathways in lung diseases // *Med. Chem.* 2005. V. 1. № 1. P. 49-56.
40. *Bromley M., Rew D., Becciolini A.* [et al.] A comparison of proliferation markers (BrdUrd, Ki-67, PCNA) determined at each cell position in the crypts of normal human colonic mucosa // *Eur. J. Histochem.* 1996. V. 40. P. 89-100.
41. *Holt P.R., Moss S.F., Kapetanakis A.M.* Is Ki-67 a better proliferative marker in the colon than proliferating cell nuclear antigen? // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 1997. № 6 (2). P. 131-135.
42. *Gajewski T.F., Thompson C.B.* Apoptosis meets signal transduction: elimination of a BAD influence // *Cell.* 1996. V. 87. P. 589-592.
43. *Reed J.C.* Bcl-2 and regulation of programmed cell death // *J. Cell. Biol.* 1994. V. 124. P. 1-6.
44. *Caballero T.* [et al.] Intraepithelial and lamina propria leucocyte subsets in inflammatory bowel disease: an immunohistochemical study of colon and rectal biopsy specimens // *J. Clin. Pathol.* 1995. V. 48. № 8. P. 743-748.
45. *Nishitani H., Okabayashi M., Satomi M.* [et al.] Infiltration of peroxidase-producing eosinophils into lamina propria of patients with ulcerative colitis // *J. Gastroenterology.* 1998. V. 33. № 2. P. 185-195.
46. *Sasaki Y., Yanaka M., Kudo H.* Differentiation ulcerative colitis and Chron's disease by a quantitative immunohistochemical evaluation of T lymphocytes, neutrophils, histiocytes and mast cells // *Pathol. Int.* 2002. V. 52. № 4. P. 277-285.
47. *Autschbach F.* [et al.] In situ expression of interleukin-10 in noninflamed human gut and in inflammatory bowel disease // *American J. of Pathology.* 1998. V. 153. № 1. P. 121-130.
48. *Monteleone I., Vavassori P., Biancone L.* [et al.] Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease // *Gut.* 2002. V. 50. P. 60-64.

Поступила в редакцию 14 мая 2012 г.

Markova A.A., Kashkina E.I. MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND SEVERITY DEFINITION OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

A review of the literature on the methods of diagnosis and severity definition of nonspecific ulcerative colitis is carried out. The paper presents both standard diagnostic techniques and new, modern, which are not widely used in the doctor's practice, but are quite promising.

Key words: nonspecific ulcerative colitis; methods of diagnosis.