

Воспалительные заболевания кишечника: новые тенденции

В последние годы в мире отмечается значительный рост распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК).

Ведение пациентов с ВЗК требует от лечащего врача значительной осведомленности относительно разнообразных клинических проявлений, методов современной диагностики и действующих стандартов лечения. В этой статье приведены последние данные, опубликованные в мировой литературе и посвященные проблеме диагностики и терапии ВЗК.

Факторы риска и клинические проявления

Бытует мнение о том, что нарушение гигиенических норм играет далеко не последнюю роль в возникновении ВЗК. Предполагается, что наличие какого-либо из суррогатных маркеров гигиенического неблагополучия, таких как инфицирование гельминтами и паразитами, частый прием антибактериальных препаратов в детском возрасте, большая семья, проживание в городе, может создавать предпосылки для формирования ВЗК. Итальянские ученые попытались подтвердить эту теорию, сопоставив наличие указанных суррогатных маркеров, особенностей личной и домашней гигиены с развитием ЯК/БК (F. Castiglione et al., 2012). Обследовав большую когорту участников (527 пациентов с ЯК, 468 — с БК, 562 здоровых добровольца), исследователи оказались в затруднительном положении: ни один из суррогатных маркеров не провоцировал развитие ВЗК. Проведя дополнительный анализ анамнестических данных, F. Castiglione и соавт. выявили совершенно иные факторы риска ЯК/БК, которыми оказались место проживания семьи (отношение шансов (ОШ) 4,07 и 4,83 соответственно), курение (ОШ 0,38 и 1,40), перенесенная аппендэктомия (соответственно ОШ 0,28 и 1,61).

В последние годы активно изучаются особенности клинической манифестации ЯК/БК в зависимости от генотипа пациента. Одним из таких исследований является работа С. Сиссасци и соавт. (2012), в которой рассматривалась вероятность развития кожных проявлений ВЗК при наличии одного из трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена TRAF3IP2 (Rs33980500, Rs13190932, Rs13196377). Проведя обследование 267 больных БК, 200 пациентов с ЯК и 278 здоровых добровольцев, ученые установили, что наличие любого ОНП связано с высоким риском развития кожных проявлений ВЗК. Максимальный риск формирования гангренозной пиодермии и нодозной эритемы зафиксирован у носителей Rs33980500 (ОШ 3,03; $p=0,026$), а также у больных ЯК с генотипом Rs13190932 (ОШ 5,05; $p=0,02$) и Rs13196377 (ОШ 4,1; $p=0,049$). Кроме того, носительство любого исследуемого ОНП сопряжено со значительным возрастанием риска поражения подвздошной кишки (ОШ 1,92), развитием фистулизирующей (ОШ 1,91) и периаанальной (ОШ 2,03) форм БК. Проанализировав полученные результаты, авторы высказали мнение о целесообразности скрининга относительно ОНП гена TRAF3IP2 при наличии у пациента гангренозной пиодермии / нодозной эритемы с целью своевременной диагностики ВЗК.

В еще одном исследовании изучались генотипические-фенотипические корреляции у больных БК (Z. Kanaan et al., 2012). Ученые сопоставили клинические особенности течения периаанальной формы БК ($n=317$) с наличием трех ОНП гена NOD2/CARD15 (R702W, G908R, 1007insC), пяти аллелей IL-23г (rs1004819, rs10489629, rs2201841, rs11465804, rs11209026) и гаплотипа гена OCTN1. В ходе исследования периаанальная форма БК (ПБК) выявлена у 147 (46%) пациентов; при этом достоверных различий во времени дебюта заболевания среди больных с периаанальной и непериаанальной формами заболевания (не-ПБК) выявлено не было (33 vs 29 лет соответственно). Поражение толстого кишечника и подвздошно-ободочной кишки чаще выявляли у лиц с ПБК, чем у участников с не-ПБК (79 vs 57%; $p<0,001$). Терминальный илеит и поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) чаще отмечались у пациентов с не-ПБК, а не у больных ПБК (43 vs 21%; $p<0,05$). Постоянную илеостому гораздо чаще накладывали лицам с ПБК, чем пациентам с не-ПБК (34 vs 4%; $p<0,05$). В отличие от работы С. Сиссасци, Z. Kanaan и соавт. не зафиксировали достоверных взаимосвязей между клиническими особенностями течения БК и носительством генов CARD15/NOD2, IL-23г, OCTN1.

Интересные результаты были получены в работе S. Gologan и соавт. (2012), в которой анализировались особенности фенотипических проявлений БК в зависимости от наличия антител IgA и IgG к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Сопоставив наличие исследуемых антител и фенотип больных БК ($n=107$), ЯК ($n=86$), здоровых добровольцев ($n=60$), исследователи получили следующие результаты. В когорте больных БК антитела к ASCA класса IgA/IgG выявили в 33,6% случаев; среди пациентов с ЯК этот показатель был несколько меньше и составил 12,8%; минимальные уровни исследуемых антител были зафиксированы среди здоровых добровольцев — 6,6%.

Проанализировав распространенность ASCA в зависимости от градаций заболевания, предусмотренной Монреальским консенсусом, ученые установили, что антитела класса IgA ($p=0,05$) и IgG ($p=0,03$) чаще выявляли у больных моложе 16 лет (группа A1) либо в возрасте 17-40 лет (группа A2), чем у пациентов более старшего возраста (группа A3, старше 40 лет). Высокий титр антител также был зафиксирован у пациентов с комбинированным поражением слизистой толстого и тонкого кишечника (группа L3), имевших патологические изменения в верхних отделах ЖКТ (группа L4), в отличие от больных с изолированным поражением толстой кишки (L2). Кроме того, высокие титры IgA ($p=0,03$) и IgG ($p=0,03$) чаще выявляли у пациентов со стенозирующим или пенетрирующим течением БК (соответственно группа B2 и B3) по сравнению с соответствующими показателями у участников, фенотип заболевания у которых был расценен как нестенозирующий и непенетрирующий (B1).

В заключение румынские ученые подчеркнули, что определение титров ASCA более целесообразно у пациентов молодого возраста с агрессивным течением заболевания.

Диагностика и контроль эффективности терапии

В настоящее время проблемы быстрой, точной и доступной диагностики ВЗК являются приоритетными направлениями научных исследований. Ведется активная разработка простых диагностических тестов для мониторингирования активности воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. K.L. Kolho и соавт. (2012) считают, что таким тестом может быть определение активности фекального кальпротектина (суррогатного маркера воспаления, отражающего уровень воспаления в слизистой оболочке толстого кишечника). Мнение ученых базируется на результатах анализа 134 образцов каловых масс, полученных у 56 детей с БК. Сопоставив содержание фекального кальпротектина и активность маркеров воспаления, определенных при помощи иммуноферментного анализа, K.L. Kolho и соавт. зафиксировали высокий процент соответствия между результатами этих двух исследований — 87% (коэффициент групповой корреляции 0,97; 95% ДИ 0,95-0,98).

В свою очередь, M. Chaparro и соавт. (2012) показали, что мониторинг уровня сывороточных антител к TNF α может быть использован в качестве контроля терапевтической эффективности приема анти-TNF α -препаратов.

Применение других неинвазивных маркеров (С-реактивного протеина, фибриногена, сывороточного амилоида А, α_2 -глобулина, α_1 -антитрипсина) с целью диагностики и мониторинга эффективности проводимой терапии пока не получило большого распространения, т. к. определение этих показателей позволяет только косвенно оценить активность заболевания. Гистологическое и эндоскопическое исследования, считающиеся золотым стандартом обследования больных ВЗК, являются инвазивными, дорогостоящими методами, к тому же их проведение требует длительного времени; указанные факторы в совокупности препятствуют широкому использованию этих методов в рутинной клинической практике (E.G. Vilela et al., 2012). Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что колоноскопия значительно ухудшает качество жизни больных ВЗК, поэтому ее широкое применение нецелесообразно.

Этот миф успешно развенчали результаты исследования Y. Niv и соавт. (2012). Израильские ученые проанализировали значения шкалы SF-36 перед проведением колоноскопического исследования и через 2-3 ч от момента его завершения, при этом каких-либо значимых изменений в показателях физического и социального функционирования больных ВЗК не зафиксировано. Таким образом, проведение скрининга колоректального рака при помощи колоноскопии не ухудшает качество жизни больных ВЗК.

Еще одним актуальным вопросом диагностики ВЗК является применение новых методов, позволяющих получить точные данные о состоянии тонкого кишечника. Наиболее прогрессивным с этой точки зрения считается проведение компьютерной томографии тонкого кишечника, однако эффективность этой методики продолжает активно изучаться (E.G. Vilela et al., 2012).

Внекишечные осложнения

Среди множества внекишечных осложнений ВЗК большое внимание уделяется возможности развития венозной тромбоэмболии. Ранее считалось, что вероятность формирования венозных тромбов у больных ВЗК сопоставима с таковой в общей популяции, однако результаты систематического анализа, проведенного нидерландскими учеными (Y.I. Tichelaar et al., 2012), показали несостоятельность этого мнения. Оказывается, относительный риск венозного тромбоза при ВЗК (1,5-8,4) значительно превышает таковой при инфицировании ВИЧ (1,2-1,4), пневмонии (1,9-2,7), инфекциях мочевыводящих путей (1,8-2,1). Абсолютный риск венозной тромбоэмболии при ВЗК (2,6-9,0) значительно меньше аналогичного показателя при ANCA-ассоциированных васкулитах (васкулиты, течение которых сопровождается появлением антинейтрофильных цитоплазматических антител; 43-70), но выше, чем при инфицировании ВИЧ (1,3-5,8).

Факторы риска возникновения венозной тромбоэмболии у больных ВЗК рассматривались в работе американских ученых. G.G. Leung и соавт. (2012) проанализировали результаты 3 исследований, в которых приняли участие больные БК с высоким риском развития венозной тромбоэмболии ($n=52$). На протяжении 2004-2011 гг. тромбоз воротной вены развился у 13 пациентов (диагноз подтвержден радиологическим методом в ходе оперативного вмешательства), 39 участников не имели признаков этого осложнения. Причиной тромбоза венозной вены в 23,1% случаев было признано наличие неопластического заболевания, сопутствующее заболевание печени выявлено у 23,1% пациентов, дислипидемия — у 15,4% больных. Исследователи отметили межгрупповые различия в принимаемых медикаментах: оказалось, что пациенты, перенесшие тромбоз воротной вены, чаще принимали кортикостероиды (61,5 vs 28,9%), чем больные, не имевшие признаков тромбоза. Кроме того, ученые зафиксировали прямую корреляционную связь между венозной тромбоэмболией и развитием рака любой локализации ($p=0,016$), заболеванием печени ($p=0,016$), дислипидемией ($p=0,012$), приемом кортикостероидов ($p=0,036$). Таким образом, наличие перечисленных факторов риска у больных ВЗК сопровождается высокой вероятностью возникновения венозной тромбоэмболии.

Еще одним распространенным осложнением ВЗК является развитие тяжелой инфекционной патологии; как правило, она возникает на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. Американские ученые попытались определить факторы, способствующие появлению различных инфекционных заболеваний (сепсиса, пневмонии). A.N. Ananthakrishnan и соавт. (2012) установили, что среди 67 221 случая госпитализации больных ВЗК 27,5% эпизодов обращений за стационарной медицинской помощью были обусловлены развитием инфекционных осложнений. Вероятность появления инфекционной патологии повышалась с увеличением возраста пациентов, наличием ряда сопутствующих заболеваний, недостаточности питания, проведением оперативного вмешательства на кишечнике. Показатели летальности у больных ВЗК, госпитализированных в связи с развитием инфекционных осложнений,

в 4 раза превышали таковые у остальных пациентов (ОШ 4,4; 95% ДИ 3,7-5,2). Уровень летальности также зависел от вида инфекционной патологии: максимальные значения зафиксированы у больных с сепсисом (ОШ 15,3; 95% ДИ 12,4-18,6), пневмонией (ОШ 3,6; 95% ДИ 2,9-4,5) или же инфицированных *C. difficile* (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,6-4,0); минимальные показатели летальности отмечены среди больных ВЗК с сопутствующей инфекцией мочевыводящих путей (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1-1,7). Исследователи подчеркнули, что наличие инфекционных осложнений негативно сказывается на других статистических показателях: увеличивается длительность стационарного лечения (в среднем на 2,3 дня; 95% ДИ 2,2-2,5), возрастает стоимость пребывания в стационаре.

Течение беременности

Известно, что распространенность ВЗК является максимальной в возрастной категории 18-25 лет, поэтому возможность планирования беременности часто интересует как самих пациентов, так и их врачей. Опыт ведения беременных с ВЗК представлен в работе чилийских ученых. A. Vergara и соавт. (2012) наблюдали 17 беременных; из них 11 женщин забеременели во время ремиссии ВЗК, только у 2 пациенток беременность спровоцировала обострение основного заболевания. Во время гестации большинство участниц продолжали прием тех же медикаментов, что и до ее наступления. Серьезные осложнения ВЗК во время беременности были зафиксированы у 3 больных и ассоциировались с активностью основного заболевания. В 15 случаях родились доношенные дети, большинство новорожденных имели нормальную массу тела и удовлетворительные показатели по шкале Апгар, ни один ребенок не имел врожденных пороков развития. «Если течение ВЗК компенсировано и находится в стадии ремиссии, то беременность у таких пациенток в большинстве случаев протекает хорошо и не провоцирует появления врожденных аномалий», — отметили в заключение A. Vergara и коллеги.

Возможность приема препаратов из группы тиапуринов (азатиоприна, 6-меркаптопурина) во время беременности была проанализирована американскими учеными. M. Akbari и соавт. (2012) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа исследований, в которых изучалось влияние тиапуринов на исход беременности у больных ВЗК, принимавших эти препараты за 3 мес до зачатия и/или на протяжении беременности. Ученые не зафиксировали достоверной связи между приемом тиапуринов и рождением детей с низкой массой тела (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,96-1,06), наличием врожденных пороков (ОШ 1,45; 95% ДИ 0,99-2,13); однако подтвердили, что тиапурины могут вызывать преждевременные роды (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,26-2,20). Вероятность формирования врожденных пороков у детей, отцы которых принимали тиапурины до зачатия, также была ничтожно мала (ОШ 1,87; 95% ДИ 0,67-5,25). Таким образом, назначение препаратов из группы тиапуринов до зачатия или во время беременности не оказывает негативного влияния на состояние новорожденных.

Лечение

В лечении ВЗК, как и прежде, ведущие позиции занимают препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, ингибиторы TNF α , тиапурины. Недавно опубликованы результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность 5-АСК в лечении ЯК (Т.Е. Romkens et al., 2012). Нидерландские ученые провели поиск в электронных базах

данных PubMed, Кокрановском центральном регистре и проанализировали результаты 90 РКИ с общим количеством участников 6490 (3977 принимали пероральные формы 5-АСК: таблетки, гранулят; 2513 пациентов получали ректальные формы 5-АСК: суппозитории, клизмы, пену). Применение 5-АСК позволило полностью восстановить слизистую оболочку кишечника в 43,7% случаев (пероральные формы — 36,9%; ректальные формы — 50,3% случаев). Среди пациентов, получавших пероральную 5-АСК, восстановление слизистой кишечника чаще регистрировали у принимавших гранулят (49%) по сравнению с таковым на фоне терапии таблетированной формой выпуска (34,9% случаев). Наиболее успешным оказалось применение суппозитория (восстановление слизистой имело место в 62% случаев); эффективность пены и клизмы 5-АСК была практически сопоставимой (соответственно 51 и 46%). По данным нидерландских ученых, прием 5-АСК позволяет достичь полного восстановления слизистой оболочки толстого кишечника в 50% случаев, при этом исследователи отмечают сопоставимую результативность как пероральной, так и ректальных форм выпуска препарата.

В этом году эксперты клиники Мейо представили собственные данные об эффективности применения натализумаба в лечении больных БК средней/тяжелой степени тяжести (S.V. Kane et al., 2012). На протяжении апреля 2008 — сентября 2010 гг. натализумаб был назначен 36 больным, из них принять участие в исследовании согласились 30 (83,3%) пациентов. Клинический эффект проводимой терапии был зафиксирован в 46% случаев, при этом отменить прием кортикостероидов удалось у 4 из 7 пациентов. Суммарная вероятность достижения полной ремиссии через 1 год от момента завершения приема натализумаба составила 56% (28-73%). Ученые подчеркнули хороший профиль безопасности препарата: отмена натализумаба ни в одном случае не была обусловлена развитием значимых побочных явлений; прием препарата не провоцировал развитие и прогрессирование многоочаговой лейкоэнцефалопатии.

Известно, что при прогрессирующем течении БК может потребоваться хирургическое создание кармана из петли подвздошной кишки (т. н. перинеального кармана) с целью замены функции удаленной в результате оперативного вмешательства прямой кишки, что позволяет избежать необходимости наложения постоянной илеостомы. Y. Li и соавт. (2012) изучили влияние адалимумаба на кратковременный и отдаленный прогноз у больных БК с сформированным перинеальным карманом (n=48). Применение адалимумаба на протяжении 8 нед (кратковременный исход) позволило достичь полного ответа на проводимую терапию в 50% случаев, частичного ответа — в 21% случаев; отсутствие терапевтического эффекта имело место в 29% случаев. К моменту завершения приема адалимумаба (25,1 мес, медиана лечения) полный ответ был зафиксирован в 33% случаев, частичный — в 21% случаев, отсутствие ответа — в 46% случаев. По завершении исследования (4 года) полное восстановление слизистой оболочки кишечника зарегистрировано у 27% пациентов. Недостаточность перинеального кармана имела место у 19% больных. Ученые отметили, что проведение эндоскопической дилатации стриктур кишечника увеличивало вероятность достижения длительного ответа на применение адалимумаба (ОШ 5,9; 95% ДИ 1,6-21,2). Китайские ученые считают данный препарат эффективным для лечения больных БК со сформированным перинеальным карманом.

В работе A. Sakuraba и соавт. (2012) анализировалась эффективность инфликсимаба в профилактике рецидива БК у пациентов, ранее перенесших несколько оперативных вмешательств (n=10). По завершении 4-недельного периода от момента проведения хирургического лечения пациентам назначали внутривенные инъекции инфликсимаба (5 мг/кг) с 8-недельным интервалом. Первичной конечной точкой исследования являлось достижение клинической/эндоскопической/рентгенологической ремиссии по истечении 24 мес. К моменту окончания исследования клиническая ремиссия была достигнута у 60,0% больных; через 24 мес эндоскопическая/рентгенологическая ремиссия имела место в 40% случаев. Побочные эффекты проводимой терапии были зафиксированы в 18,2% случаев. Таким образом, целесообразность применения инфликсимаба для профилактики рецидива заболевания после проведения хирургического вмешательства у больных БК, по мнению японских ученых, остается сомнительной и нуждается в более тщательном изучении.

Вспомогательная терапия

Больным ВЗК часто рекомендуют прием различных препаратов для усиления патогенетической терапии или проведения симптоматического лечения. Ниже приведены данные доказательной литературы об эффективности некоторых из этих методов лечения.

Целесообразность назначения дополнительных препаратов и альтернативной медицины (ДАМ) больным ВЗК исследовалась в работе R. Orheim и соавт. (2012). Норвежские ученые на протяжении 10 лет наблюдали 620 больных ВЗК (ЯК: n=353; БК: n=164), при этом ДАМ получали 84% участников. Больные БК чаще принимали ДАМ, чем пациенты с ЯК (соответственно 38 vs 27%; p=0,01). Молодые пациенты женского пола с высоким уровнем образования, страдавшие ЯК, отдавали предпочтение приему ДАМ, тогда как предиктором выбора ДАМ-терапии среди больных БК был только молодой возраст. Проводимым лечением были довольны 36% больных, принимавших ДАМ. Ученые подчеркнули, что ДАМ может использоваться для улучшения психоэмоционального настроения пациентов.

Эффективность дополнительного назначения витамина D детям с ВЗК анализировалась в исследовании H.M. Parra и соавт. (2012). В испытании приняли участие дети, подростки и молодые люди (n=61; возраст участников — 5-21 год), содержание витамина D в сыворотке крови у которых было <20 нг/мл. Пациентов рандомизировали для приема витамина D₂ 2000 МЕ/сут (группа А), витамина D₃ 2000 МЕ/сут (группа В), витамина D₂ 50 000 МЕ/нед (группа С) одновременно с препаратами кальция. Первичной конечной точкой исследования являлось изменение сывороточной концентрации 25(ОН)D в динамике лечения; вторичной конечной точкой была динамика концентрации паратиреоидного гормона. По завершении 6-недельного приема указанных препаратов динамика 25(ОН)D в группе А составляла 9,3 $\pm$ 1,8 нг/мл, в группе В и С этот показатель равнялся 16,4 $\pm$ 2,0 и 25,4 $\pm$ 2,5 нг/мл соответственно (достоверность межгрупповых сравнений: А vs С: p=0,0004; А vs В: p=0,03). Изменения концентрации паратиреоидного гормона на фоне лечения составили: -5,6 $\pm$ 5,5 пг/мл (группа А), -0,1 $\pm$ 4,2 пг/мл (группа В), -4,4 $\pm$ 3,9 пг/мл (группа С); межгрупповые различия недостоверны (p=0,57). Американские ученые считают целесообразным назначать детям и подросткам с БК высокие дозы витамина D₂ (50 000 МЕ/нед)

или средние дозы витамина D₃ (2000 МЕ/сут), которые хорошо переносятся пациентами и способствуют быстрому восстановлению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови.

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненном под руководством T.W. Lee (2012), сравнивалась эффективность внутривенной и пероральной заместительной терапии препаратами железа у больных ВЗК с железодефицитной анемией. Первичной конечной точкой являлось изменение концентрации гемоглобина в динамике лечения, под вторичной конечной точкой подразумевали динамику уровня ферритина, активность заболевания, качество жизни, побочные явления. Проведя систематический обзор, исследователи нашли 757 работ, посвященных данной проблеме, однако в метаанализ вошли результаты 3 испытаний, соответствовавших критериям включения. Общий размер проанализированной выборки составил 333 пациента, из которых 203 участника получали препараты железа внутривенно, а 110 больных принимали пероральные формы железосодержащих препаратов.

Как показали результаты метаанализа, значительное повышение средней концентрации гемоглобина (6,8 г/л) и ферритина (110 мкг/л) наблюдалось при внутривенном введении по сравнению с соответствующим показателем при пероральном приеме препаратов железа. Достоверные межгрупповые различия в показателях индекса активности заболевания и качества жизни ученые не отмечали. Побочные явления чаще регистрировали на фоне приема пероральных форм железа (коэффициент досрочного завершения терапии 6,2 (95% ДИ 2,2-17,1). Таким образом, японские ученые считают наиболее целесообразным парентеральное введение препаратов железа для купирования явления железодефицитной анемии у больных ВЗК.

Необходимо отметить интересные результаты еще одного систематического обзора, в котором анализировалась эффективность гипербарической оксигенации в лечении ВЗК (D.A. Rossignol et al., 2012). Проведя поиск в 8 различных электронных базах данных, ученые нашли 13 и 6 исследований, в которых изучалось влияние гипербарической оксигенации на течение БК и ЯК соответственно. Во всех этих испытаниях приняли участие больные с тяжелым течением ВЗК, рефрактерным к приему стандартных препаратов (кортикостероидов, иммуномодуляторов, противовоспалительных средств). Оказалось, что проведение гипербарической оксигенации позволяет достичь клинического улучшения у 78% больных БК и у 100% пациентов с ЯК. В одном исследовании было зафиксировано достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF α) у больных БК на фоне гипербарической оксигенации; подобные данные были получены еще в одном испытании, в котором приняли участие пациенты с ЯК (ИЛ-6). Побочные явления гипербарической оксигенации исследователи признали минимальными и незначительными. Ученые считают, что проведение гипербарической оксигенации позволяет уменьшить активность маркеров воспаления и оксидативного стресса, а также облегчить течение заболевания.

Своевременная диагностика ВЗК с использованием современных методов исследования позволит подобрать эффективную терапию, улучшить самочувствие больных и предотвратить развитие осложнений.

Список литературы находится в редакции.

